UNIVERSITE PAUL SABATIER

UNITES MEDICALES

TOULOUSE III

ANNEE 1972 N° 20

LE SYNDROME DE SMITH, LEMLI et OPITZ

Rapport d'un cas et essai de synopsis

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 28 janvier 1972

par

Jacques LAMOTHE

JURY

MM. R. SOREL		Président
A. DALOUS C. REGNIER P. ROCHICCIOLI	}	Assesseurs
P. COLOMBIES		Suppléant

Imprimée au C.E.I.P.

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

LE SYNDROME DE SMITH, LEMLI et OPITZ

Rapport d'un cas et essai de synopsis

UNIVERSITE PAUL SABATIER
118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN : M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL : M. ENJALBERT

- HONORARIAT -

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES	Doyen Honoraire	M. CALVET
		Doyen Honoraire	M. BRUSTIER
Professeur Honoraire	M. VALLOIS	Professeur Honoraire	M. BOUISSET
Professeur Honoraire	M. TAPIE	Professeur Honoraire	M. CALMETTES
Professeur Honoraire	M. DELAS	Professeur Honoraire	M. THOMAS
Professeur Honoraire	M. RISER	Professeur Honoraire	M. LAGROT
Professeur Honoraire	M. BUGNARD	Professeur Honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur Honoraire	M. VINCENT	Professeur Honoraire	M. FABRE P.
Professeur Honoraire	M. MOREL	Professeur Honoraire	M. JAHIER

- PROFESSEURS -

UNIV. LEIDEN BIBL.

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	.....	.....
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan

Clinique des Maladies des Voies Urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique de Neuro-chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil

Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangeuil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-radiologie	M. ROULEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

- AGREGES -

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

- AGREGES LIBRES -

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

- ADMINISTRATION -

Secrétaire Général de L'Université M. PRINEAU J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai I891)

a mon epouse

a mon fils pierre

a mes parents

a mes beaux-parents

a toute ma famille

a daniel busato

a pierre boyer-maurel

au docteur claude puget

a monsieur et madame jean-louis lauzol

au docteur et madame pierre-franck lafite

a jean-pierre larrieu

a tous mes amis

A Monsieur le Professeur Raymond SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence du jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Antoine DALOUS

Professeur de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes heureux de compter parmi ses élèves.

A Monsieur le Professeur Claude REGNIER

Professeur de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous donner les directives qui ont présidé à l'élaboration de ce travail.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre ROCHICCIOLI

Maître de Conférences.
Agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale

Nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance pour l'amicale compréhension qu'il a manifestée à notre égard.

A Monsieur le Docteur Pierre COLOMBIES

Chargé de cours à l'Université
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service au Centre Régional de Transfusion Sanguine
d'Hématologie et de Génétique de Toulouse

Qui a accepté de nous aider dans la réalisation de ce travail avec beaucoup d'amabilité.
Nous admirons sa grande compétence en cyto-génétique.

Au Docteur Michel ROLLAND

Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux

Ses nombreux conseils nous ont été très utiles.
Il nous a touché par sa sympathie et son dévouement.

A Monsieur Jean-Pierre CASTAIGNE

Bien amicalement.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à exprimer ses plus vifs remerciements au Laboratoire SOLAC, à Toulouse et au C. E. I. P., à Toulouse, pour leur gracieuse collaboration en ce qui concerne la bibliographie, les traductions et le travail d'imprimerie.

L'auteur remercie également les Laboratoires ROUSSEL, à Paris, pour leur aide dans la recherche bibliographique.

INTRODUCTION

Nous rapportons ici une observation faite au C.H.U. de Toulouse dans le service du Professeur REGNIER, évoquant un syndrome décrit par SMITH, LEMLI et OPITZ en 1964*. Celui-ci est caractérisé par un groupement symptomatique caractéristique : nanisme, retard mental, multiples anomalies crânio-faciales, développement incomplet des organes génitaux externes et anomalies des dermatoglyphes.

Son étiologie est inconnue.

Il rentre dans le cadre des "Nanismes Intra-Utérins".

RAPPEL : LES NANISMES INTRA-UTERINS**

Il s'agit d'enfants qui présentent dès la naissance une insuffisance de développement staturo-pondéral par rapport à l'âge de la grossesse. Distincts des prématurés, qui sont venus au monde bien avant terme, ils doivent avoir un âge foetal d'au moins 37 semaines et leur taille, qui doit être considérée en particulier, doit être d'au moins 15 % inférieure à la normale.

---

* : 65.
** : 2, 11, 12, 13, 21, 22, 31, 40, 41, 44, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 63, 64, 68.

Ils se distinguent également de la plupart des nanismes, de cause endocrinienne ou viscérale, dans lesquels l'enfant avait une taille normale à la naissance (hypothyroïdies, hypopituitarisme, hypotrophies des affections viscérales, certaines affections métaboliques), et des hypotrophiques (ou débilités), dont ils ne constituent qu'une petite partie, qui ont un poids insuffisant mais une taille normale ou subnormale, un aspect dénutri, une courbe de poids normale et qui ont souffert d'une malnutrition pendant la grossesse par insuffisance placentaire.

Du point de vue étiologique, "il faut opposer les nanismes congénitaux par génopathies : maladies familiales presque toujours dysmorphiques ; - par embryopathie : affections sporadiques, dysmorphiques, dues à l'action d'une cause nocive, malnutrition, anorexie, infection toxique sur l'embryon ; - et enfin par foetopathie, états non dysmorphiques, dus essentiellement à un défaut placentaire des échanges materno-foetaux" (ROSSIER)*.

On peut classer le syndrome de Smith-Lemli-Opitz dans les nanismes par génopathies.

*

* *

Après le rapport de notre observation, nous rappellerons les 29 cas décrits jusqu'à ce jour dans la littérature. Par leur comparaison en un tableau synoptique, nous essayerons d'apporter certaines précisions sur le plan clinique et biologique.

*

* *

---

* : 49, 53, 54.

DEFINITION PAR LES AUTEURS*

SMITH D.W., LEMLI L. et OPITZ M. (Madison, Wisconsin, U.S.A.) ont individualisé en 1964 ce nouveau syndrome ; chez trois garçons sans lien de parenté a été retrouvé un même tableau d'anomalies congénitales multiples.

Les signes essentiels de ce syndrome sont :

- retard staturo-pondéral,
- retard mental,
- hypertonie musculaire,
- microcéphalie avec faciès inhabituel, comprenant un nez court, des narines éversées, des bords alvéolaires des maxillaires élargis et une micrognathie modérée,
- développement incomplet des organes génitaux externes,
- plis palmaires anormaux,
- malformations des pieds consistant en un metatarsus adductus, une syndactylie entre les 2ème et 3ème orteils.

Chez les trois malades, aucune anomalie chromosomique n'a été mise en évidence. Les auteurs suggèrent une étiologie génique (mutation d'un gène ou d'une paire de gènes).

---

* : 65.

Première partie

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant Patrice B., garçon de race blanche, est né le 27 janvier 1969, dans le Tarn. Il a été hospitalisé à 2 reprises dans un hôpital régional ; il présente un important retard staturo-pondéral pour son âge, un gain de poids médiocre, un retard de développement psycho-moteur, une déshydratation modérée, une infection urinaire répétitive.

Ce nourrisson est hospitalisé au C.H.U. de Toulouse, dans le Service du Pr REGNIER, à l'âge de huit mois, dans un mauvais état général pour diagnostic étiologique d'une athrepsie et bilan rénal.

ANTECEDENTS

Cet enfant est le 6ème de la fratrie ; les 5 autres enfants sont en bonne santé, ont une taille et un développement psycho-moteur normaux. Il en est de même des parents, mis à part la mère dont le niveau mental semble nettement en dessous de la moyenne.

On n'a malheureusement pas pu dresser d'arbre généalogique de la famille.

La grossesse a duré 37 semaines ; la mère a présenté une albuminurie et une hypertension.

La mère signale le peu d'importance des mouvements foetaux.

L'accouchement a été normal et s'est effectué par le siège 3 semaines avant terme.

La période néo-natale semble normale.

L'enfant a été hospitalisé immédiatement après sa naissance dans un service de prématurés d'un hôpital régional.

HISTOIRE DE LA MALADIE

L'élevage de cet enfant a été difficile, en particulier sur le plan alimentaire : les vomissements ont été très fréquents.

Il a été hospitalisé à deux reprises dans un hôpital régional où l'on a découvert une infection urinaire importante, résistante au traitement et une albuminurie quasi constante, comprise entre 0,20 et 1 g/l.

Son gain de poids a été médiocre et sa courbe de poids très perturbée, en raison des vomissements répétés et de l'infection urinaire, notamment à partir de l'âge de 6 mois (cf. Fig. 1).

Les difficultés alimentaires ont nécessité un gavage prolongé.

Le développement psycho-moteur de cet enfant a été très perturbé.

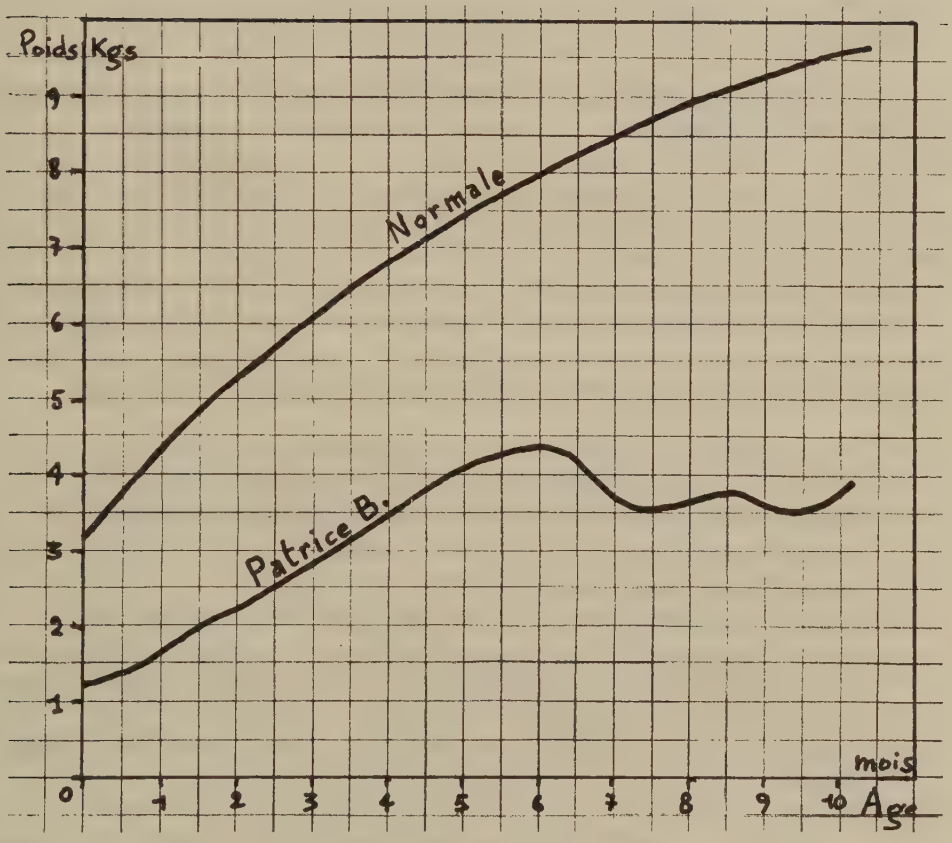
Lors de sa 2ème rentrée à l'hôpital régional, après une sortie de 2 mois, il est athrepsique et pâle, présente une albuminurie à 1,10 g, un culot perturbé. Cette infection a motivé le transfert dans le C.H.U. de Toulouse.

EXAMEN CLINIQUE

A l'entrée dans le service, on note le caractère alarmant de l'aspect général de cet enfant : pâleur extrême, signe du pli cutané, témoignant d'une déshydratation importante, état fébrile.

L'attention est tout de suite attirée par l'importance du retard staturo-pondéral et l'aspect crânio-facial particulier (Fig. 2, 3, 4).

Figure Nº 1



Courbe de poids de Patrice B.

- Le retard staturo-pondéral était majeur :

. âge : 8 mois
. taille : 57 cm
. poids : 3.660 g
. périmètre crânien : 38 cm

ce qui correspond au développement d'un nourrisson de deux mois.

A la naissance : poids : 1,260 kg, taille : 41 cm, périmètre crânien : 29 cm.

C'est donc un nanisme, car le retard de taille est à moins 5 déviations standard.

C'est, de plus, un nanisme particulier, car il associe de nombreuses dysmorphies.

- Tout d'abord l'aspect crânio-facial :

. microcéphalie (périm. cr. : 38 cm), soit :
moins 8 cm par rapport à l'âge chronologique,
moins 3 cm par rapport à l'âge statural (Fig. 2),
. front bombé (Fig. 4),
. hypertélorisme discret (Fig. 3),
. obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
. aplatissement de la racine du nez et ensellure nasale ; nez large et court, narines éversées, dont les orifices regardent en avant,
. oreilles normalement ourlées mais implantées loin des yeux.

- La cavité buccale présente des rebords alvéolaires anormalement larges, surtout au niveau du maxillaire supérieur (Fig. 5).

Le palais est étroit, mais sans division palatine, sans luette bifide.

La mandibule est hypoplasique et en retrait : micrognathie modérée.

- Le thorax et l'abdomen ne présentent aucune particularité, si ce n'est une fossette sacrée nettement marquée.

- Les membres sont de longueur normale, les extrémités allongées. On note simplement un certain degré de clinodactylie des 3 derniers doigts des mains et des pieds. Il n'y a pas de syndactylie (Fig. 6 et 7).

- Il existe enfin des anomalies des organes génitaux externes :

  . verge étroite avec hypospadias balanique,
  . scrotum normalement plissé, avec un raphé médian nettement marqué en arrière où il forme un bourrelet saillant et pigmenté,
  . bourses déshabitées, testicules non palpables, même pas perceptibles aux orifices inguinaux : cryptorchidie.

On ne note aucun signe fonctionnel.

Le reste de l'examen physique apporte peu de renseignements.

- Appareil cardio-vasculaire : pas de dyspnée, pas de cyanose, pas de souffle à l'auscultation, rythme cardiaque normal, pouls périphériques, tension artérielle 8-9 pour la maxima.

- Appareil pleuro-pulmonaire : R.A.S.

- Appareil digestif : en dehors de ballonnement abdominal, on ne note rien de particulier. Pas d'hépato-splénomégalie.

- Appareil ostéo-articulaire : on ne note pas d'anomalies osseuses ; la fontanelle antérieure est normale pour l'âge. Au total, il n'y a donc pas de signe évident de rachitisme.

- Système nerveux : la motricité paraît plus importante aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. La motilité spontanée paraît pauvre. L'enfant est hypertonique ; il tient sa tête, mais ne sait pas la relever. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, mais il reste quelques réflexes archaïques de façon anormale pour cet âge, c'est-

à-dire la persistance anormale du réflexe des points cardinaux et du grasping-reflex, et une ébauche du réflexe de Moro.

En conclusion, on se trouve en présence d'un enfant âgé de 8 mois, très hypotrophique, avec gros retard pondéral et statural, présentant aussi :

- une morphologie particulière, avec faciès spécial,
- une cryptorchidie,
- une hypertonie avec gesticulation pauvre.

Il s'agit manifestement d'un nanisme intra-utérin. Dans le cadre de ces nanismes, les dysmorphies associées évoquent le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Une série d'explorations a été entreprise.

1. Bilan hématologique

On note une anémie discrète, une hyposidérémie à 25 gammas ; l'électrophorèse est normale. Le médullogramme montre des anomalies de la maturation cytoplasmique de la lignée rouge avec augmentation discrète des éléments nucléolés.

2. Bilan cardio-vasculaire

L'électro-cardiogramme, le télécoeur, la saturation gazeuse sont normaux.

3. Bilan rénal

Il confirme l'infection urinaire à klebsiella Friedlander et escherichia coli, avec signes discrets d'insuffisance rénale : albuminurie à 0,30, urée urinaire basse à 4,5 g/l, azotémie élevée à 0,56 g/l, rein droit peu visible sur les urotomographies. Il n'y a cependant pas de troubles de la sécrétion ni de la morphologie de l'arbre urinaire.

4. Bilan radiologique osseux

L'âge osseux est évalué à 3 mois ; le retard est donc de 5 mois. En outre, on ne note pas de dégénérescence épiphysaire, pas d'anomalies du rachis ni du bassin. Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a donc pas de signe de rachitisme.

La radiographie du crâne montre une selle turcique normale ; on note simplement une synostose partielle prématurée des sutures coronales et une ouverture exagérée de l'angle du maxillaire inférieur.

5. Bilan métabolique

La recherche d'une mucoviscidose est restée négative. Il n'existe pas par ailleurs de trouble du métabolisme glucidique ni lipidique ; la chromatographie des acides aminés est normale.

L'exploration a été surtout orientée dans un sens pathogénique.

6. Bilan endocrinien

L'exploration thyroïdienne, comprenant : dosage du cholestérol et de la P.B.I., réflexogramme et traçage à l'Iode, s'est révélée normale.

Il en est de même pour l'axe hypothalamo-surrénalien :

- le taux de base des 17 céto et des 17 hydroxy-stéroïdes est normal ;
- le test à la lysine-vasopressine montre un taux de cortisol s'élevant de 160 %.

On a pratiqué un dosage de l'hormone de croissance ; sous insuline, on a trouvé :

- 30 → 5,6
  0 → 3,9
  30' → 8
  60' → 2,8
  90' → 3,1
 120' → 5,9

La réponse hormonale est donc un peu faible mais on ne peut mettre en évidence une insuffisance hypophysaire.

7. Bilan neurologique

- Le fond d'oeil est normal, en dehors d'une papille décolorée, à bords nets.
- L'électro-encéphalogramme a un traçé normal.
- La ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien normal. Il n'y a pas d'épanchement sous-dural.
- L'encéphalographie gazeuse révèle une dilatation ventriculaire par blocage des citernes de la base.
- Les tests psychologiques confirment un important retard de développement :

  . le niveau de coordination oculo-motrice est de 4 mois environ ;
  . le niveau de développement postural est de 5 mois ;
  . le niveau de langage est de 5-6 mois, de même que la sociabilité.

Toutefois, l'enfant paraît susceptible de faire des progrès, à condition que son développement général le lui permette.

8. Bilan génétique

a - Le caryotype* : la chromatine sexuelle est négative. La formule du caryotype est 46 XY (Fig. 8).

On a remarqué une anomalie de structure sur un chromosome du groupe E, vraisemblablement un chromosome 16 : augmentation de longueur des bras inférieurs. La même anomalie chromosomique est retrouvée chez la mère, ainsi que chez deux des quatre frères et soeurs normaux chez lesquels on a pratiqué une analyse cyto-génétique détaillée (de façon plus précise : chez les deux soeurs du propositus nées après lui, alors que les 3ème et 4ème enfants -dans l'ordre : une fille et un garçon- ont des caryotypes normaux, le dernier enfant -une fille- n'ayant pas subi d'analyse).

Le caryotype du père est normal.

---

* : 4, 23, 24.

b - Les dermatoglyphes* présentent des structures qui s'observent rarement dans la population (Fig. 9).

Paumes

Main droite : les 3 plis palmaires sont en position normale.

Main gauche : les plis proximal et longitudinal sont habituels, mais le pli palmaire de flexion distal est brisé et court : il ne remonte pas dans la commissure interdigitale 9 et reste transverse.

Figures des crêtes dermiques :

main droite : triradius axial en position t"
indice de transversalité = 32
angle de Penrose = 80 à 85° ;

main gauche : triradius axial en position t"
indice de Cummins = 29
angle ATD = 80° environ.

Doigts

Doigts	I	II	III	IV	V
Main droite	BC	T	T	T	T
% population M (*)	50	35	19	53	21
Main gauche	BC	T	T	T	T
% population M (*)	32	28	18	37	10

(*) = distribution en pourcentages des figures digitales d'après TURPIN et SCHUTZENBERGER chez 500 hommes français**.

BC = boucle cubitale

T = tourbillon

---

* : 5, 14, 19, 33, 39, 43.
** : 33, 43.

Par conséquent, il faut noter le nombre excessif de tourbillons : 8/10, un pli de flexion distal brisé et court, atypique, et, bilatéralement, des triradius axiaux en position distale extrême, ce qui ne se rencontre que dans 8 % des hommes à droite et 4,5 % à gauche.

DIAGNOSTIC

Le tableau clinique ainsi décrit peut faire penser à un lepréchaunisme qui est un syndrome polydysmorphique rare.

- En faveur de ce diagnostic, on retrouve :

  . un faciès de gnome, avec aspect vieillot,
  . une dénutrition extrême,
  . un nanisme,
  . l'alimentation, qui est difficile, sans cause décelable, lors de la période néo-natale, nécessitant un gavage prolongé,
  . un retard de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique,
  . une microcéphalie,
  . l'E.E.G. normal,
  . l'E.C.G. normal.

- Par contre, des signes cliniques essentiels sont absents pour affirmer ce diagnostic :

  . absence d'hypertrophie des organes génitaux externes et absence de saillie de l'aréole mammaire,
  . absence d'hirsutisme,
  . pas d'élargissement des extrémités.

Le diagnostic du syndrome décrit par SMITH, LEMLI et OPITZ est évoqué d'après l'association des quatre signes majeurs :

1 : un nanisme à début intra-utérin,
2 : un retard mental,
3 : des anomalies crânio-faciales,
4 : un développement incomplet des organes génitaux externes

et du signe négatif suivant : absence d'étiologie trouvée, malgré les investigations pour découvrir une cause tératogène, une embryopathie ou une foetopathie, qui sont toujours restées négatives.

THERAPEUTIQUE

Le traitement a été purement symptomatique, il a essentiellement consisté en :

- perfusions I.V. de sérum, plasma et protéolysat, pour lutter contre la déshydratation et la dénutrition,
- antibiotiques (Abiocine, Colimycine, Thiophénicol, Negram et Pénicline) spécifiques contre l'infection urinaire,
- un gavage prolongé, en raison de l'anorexie et des vomissements.

EVOLUTION ULTERIEURE

Après une hospitalisation qui a duré un mois, l'enfant est repris par ses parents. Huit jours après sa sortie, il est hospitalisé à nouveau pour rechute de l'infection urinaire fébrile, perte de poids de 250 g et gastro-entérite. Avec le traitement, il reprend l'alimentation et la progression du poids redevient normale.

Quinze jours plus tard, l'infection urinaire reprend. Durant le mois suivant, dans le service, il présente, par intermittence, de nouvelles infections urinaires.

Il sort le 22 décembre 1969 ; son état général et son alimentation paraissent satisfaisants.

Il est hospitalisé à nouveau au C.H.U. de Toulouse en septembre 1971, pour une infection virale atypique, qui guérit rapidement.

Au moment de la rédaction de ce rapport, il présente toujours un important retard staturo-pondéral et psycho-moteur.

Figure N° 2

Figure N° 3

Figure N° 4

Patrice B à l'âge de 8 mois

Figure Nº 5

Figure Nº 6

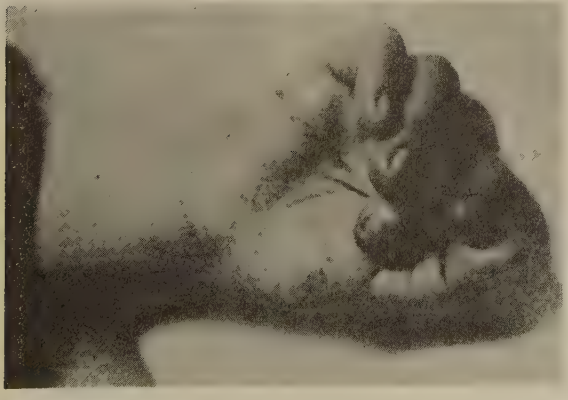


Figure Nº 7

Figure N° 8

DATÉ : 30 9 69

CENTRE RÉGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE ET D'HÉMATOLOGIE
SERVICE DE GÉNÉTIQUE
C.H.U. DE PURPAN - TOULOUSE

EXAMEN N° ...
B. ... Patrice

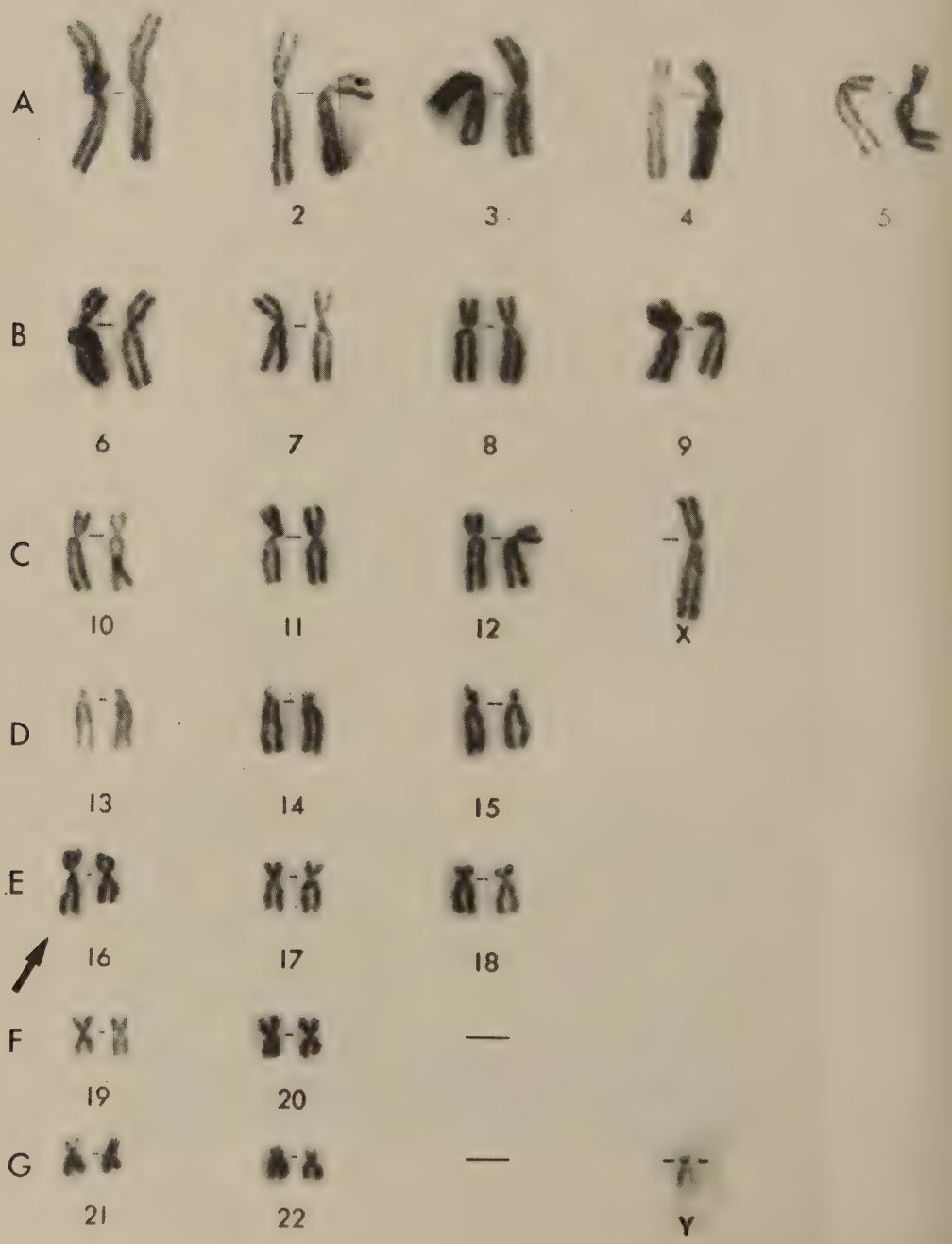
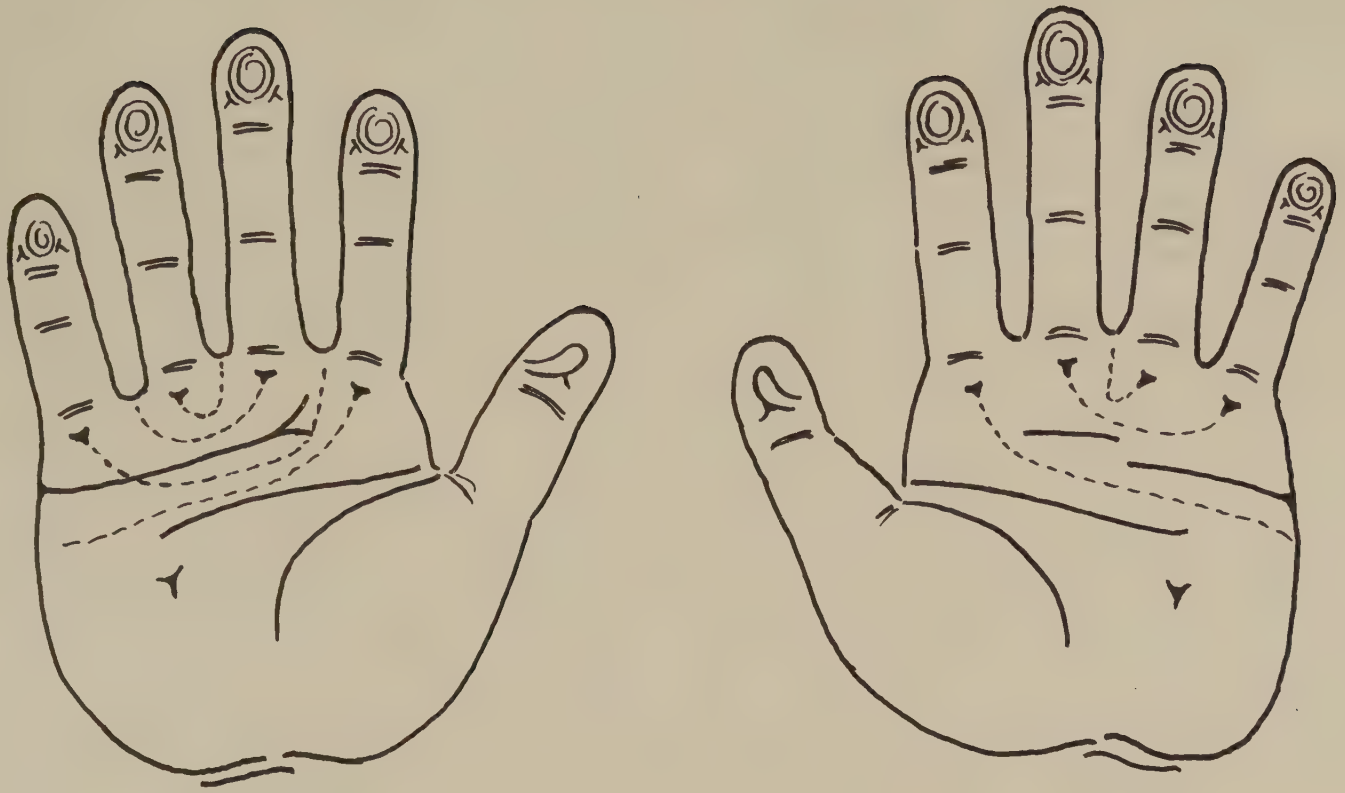


Figure N° 9



Dermatoglyphes de Patrice B.

Deuxième partie

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Le syndrome de Smith, Lemli et Opitz est une affection rare : 29 cas seulement ont été rapportés jusqu'à ce jour. Il semble intéressant d'en faire une description détaillée pour les comparer dans un tableau synoptique.

P L A N

CAS N° 1 : Observation I de SMITH D.W., LEMLI L., OPITZ J.M. (Madison, 1964)
CAS N° 2 : Observation II de SMITH D.W., LEMLI L., OPITZ J.M. (Madison, 1964)
CAS N° 3 : Observation III de SMITH D.W., LEMLI L., OPITZ J.M. (Madison, 1964)
CAS N° 4 : Observation IV de SMITH D.W., LEMLI L., OPITZ J.M. (Madison, 1964)
CAS N° 5 : Observation de GIBSON R. (Manitoba, 1965)
CAS N° 6 : Observation I de PINSKY L., DiGEORGE A.M. (Philadelphie, 1965)
CAS N° 7 : Observation II de PINSKY L., DiGEORGE A.M. (Philadelphie, 1965)
CAS N° 8 : Observation I de BLAIR H.R., MARTIN J.K. (Edmonton, 1966)
CAS N° 9 : Observation II de BLAIR H.R., MARTIN J.K. (Edmonton, 1966)
CAS N° 10 : Observation I de DALLAIRE L., FRASER F.C. (Montréal, 1966)
CAS N° 11 : Observation II de DALLAIRE L., FRASER F.C. (Montréal, 1966)
CAS N° 12 : Observation de ZUCKER J.M., JOB J.C., ROSSIER A. (Paris, 1967)
CAS N° 13 : Observation I de KENIS H., HUSTINX W.J. (Nijmegen, 1967)
CAS N° 14 : Observation II de KENIS H., HUSTINX W.J. (Nijmegen, 1967)
CAS N° 15 : Observation de SALMON F. (Lyon, 1968)
CAS N° 16 : Observation de RUVALCABA R.H.A., REICHERT A., SMITH D.W. (Washington, 1968)
CAS N° 17 : Observation de FINE R.N., GWINN J.L., YOUNG E.F. (Los Angeles, 1968)
CAS N° 18 : Observation de LOWRY R.B., MILLER J.R., McLEAN M.D. (Vancouver, 1968)
CAS N° 19 : Observation de SCHUMACHER H. (Freiburg, 1968)
CAS N° 20 : Observation I de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 21 : Observation II de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 22 : Observation III de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 23 : Observation IV de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 24 : Observation V de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 25 : Observation VI de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 26 : Observation VII de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 27 : Observation VIII de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 28 : Observation IX de DALLAIRE L. (Montréal, 1968)
CAS N° 29 : Observation de HANISSIAN A.S., SUMMITT R. (Memphis, 1969)

CAS N° 1

OBSERVATION I DE SMITH D.W., LEMLI L. ET OPITZ J.M.

(Madison, U.S.A., 1964)*

W.S., garçon caucasien de race blanche, est né en août 1961 ; sa mère était à l'époque âgée de 25 ans et son père de 30. Il n'y avait pas dans l'anamnèse d'anomalie analogue et aucune consanguinité n'a été signalée (Fig. 11).

Il ne semble pas que la mère ait été exposée de façon excessive à des rayons X, ni ait absorbé de produits tératogènes.

La grossesse a été perturbée par des hémorragies du 1er au 7ème mois, qui ont nécessité un traitement hormonal. L'augmentation de poids n'a été que de 2,300 kg. Les mouvements foetaux sont apparus à 5 mois, mais étaient faibles et rares. L'accouchement est survenu 9 jours après le terme prévu ; l'enfant pesait 2.650 g et sa taille était de 45 cm.

Il présente à l'âge de 24 jours des vomissements incoercibles ; il est alors hospitalisé et subit une pylorotomie pour sténose du pylore. Par la suite, son élevage est perturbé par de l'anorexie et des vomissements, de façon intermittente et sans cause apparente, ainsi que par des infections des voies respiratoires supérieures.

A l'âge de 10 mois, l'examen clinique montre :

- un nanisme avec microcéphalie : il mesure 67 cm (taille d'un nourrisson normal de 7 mois), pèse 6.075 g et son périmètre crânien est de 40 cm (périmètre d'un nourrisson normal de 4 mois) (Fig. 10) ;
- un retard psycho-moteur important : il ne peut s'asseoir seul et, à l'âge de 13 mois, il se met debout et dit son

---

* : 65.

premier mot ; il est souvent victime de crises de pleurs inexpliquées ;
- une hypertonie musculaire modérée ;
- de multiples anomalies crânio-faciales : épicanthus, blépharoptosis net à gauche et léger à droite : nez court et large avec des narines orientées vers l'avant ; micrognathie, épaississement du rebord alvéolaire du maxillaire supérieur (10 mm), luette légèrement bifide ; légère protubérance au niveau de la suture métopique faisant penser à une crâniosynostose ; pas d'anomalies radiologiques crâniennes ;
- un développement incomplet des organes génitaux externes : pénis petit et bridé vers le bas, avec hypospadias ; les testicules, inguinaux, sont abaissables dans le scrotum ; on note, en outre, un profond sinus dermique pré-anal et une fossette sacrée prononcée ;
- des anomalies des pieds : syndactylie cutanée à 50 % des 2ème et 3ème orteils des deux pieds ;
- des anomalies des dermatoglyphes : aux empreintes digitales, on relève 10 tourbillons, structure rare (1,3 % des sujets, selon UCHIDA) et qui n'est pas retrouvée chez les parents ; les plis palmaires distaux sont brisés, les triradius axiaux sur les paumes sont distaux, leur distance moyenne du pli du poignet représente 40 % de la distance du pli du poignet à la base du 3ème doigt, fait non retrouvé chez les parents ;
- des résultats biologiques normaux (FS NG, Hb, azotémie, calcémie, phosphorémie, glycémie, VDRL), ainsi que les radiographies osseuses (maturité osseuse normale pour l'âge chronologique) ;
- une anomalie de rotation du rein gauche à l'U.I.V. et une sténose hypertrophique du pylore au T.G.D. ;
- un caryotype normal, de formule 46 XY ;
- l'arbre généalogique de W.S. montre dans sa fratrie un cas de grossesse ovarienne, terminée chirurgicalement, et une fausse couche de trois mois, sur 5 enfants au total ; en outre, son frère présente des pieds bots et une soeur de sa mère, une trisomie 21 (cf. Fig. 11).

Par la suite, malgré la pylorotomie, les vomissements persistent par crises, aggravés par des infections O.R.L. itératives, le tout aggravant l'hypotrophie.

A l'âge de 18 mois, son retard staturo-pondéral est de 6 mois pour la taille et de 13 mois 1/2 pour le poids ; la microcéphalie est encore plus accentuée, car le périmètre crânien n'a progressé que de 1/2 cm (retard de 13 mois 1/2).

CAS N° 2

OBSERVATION II DE SMITH D.W., LEMLI L. ET OPITZ J.M.

(Madison, U.S.A., 1964)*

P.R., garçon caucasien de race blanche, est né en juin 1961, de parents en bonne santé apparente, non consanguins et jeunes tous les deux (mère : 25 ans, père : 27 ans). Dans l'anamnèse familiale, on ne retrouve pas d'anomalie similaire à celle du sujet. Pas de cause tératogène à noter. La mère est primipare (Fig. 12).

La grossesse a duré 40 semaines, sans incidents. Les mouvements foetaux ont débuté entre le 5ème et le 6ème mois et ont été faibles.

L'accouchement s'est effectué une semaine après le terme prévu, par le siège. Poids à la naissance : 2.700 g, taille : 53 cm.

Son élevage est perturbé par de grandes difficultés alimentaires : crises répétées de vomissements violents dès l'âge de 5 semaines, non améliorés par une pylorotomie pour sténose congénitale du pylore, périodes intermittentes de diarrhée et de constipation, anorexie et succion très faible. Il présente une pneumonie, qui l'a fait hospitaliser.

A l'âge de 9 mois 1/2, l'examen objective :

- un nanisme : { taille : 63,5 cm (retard : 4,5 mois),
  { poids : 5.400 g (retard : 6 mois),
  avec microcéphalie : périmètre crânien = 39,5 cm (retard : 4,5 mois) (Fig. 10) ;
- un retard psycho-moteur d'environ 6 mois, avec des crises de cris aigus (il tient sa tête à 7 mois, s'assied à 12 mois, ne tient pas debout à 16 mois et ne prononce aucun mot à 22 mois) ;

---

* : 65.

- une hypertonie musculaire modérée, avec des crises de cris aigus ;
- des anomalies crânio-faciales : nez large, micrognathie, épaississement des bords alvéolaires de la mâchoire supérieure ;
- une différenciation incomplète des organes génitaux externes : pénis petit et infléchi vers le bas par une bride, hypospadias et plis scrotaux incomplètement fusionnés, cryptorchidie à droite ;
- des anomalies des extrémités : marque cutanée sur la face latérale du 5ème doigt, les 2ème, 3ème et 4ème doigts des mains sont presque tous de la même longueur et présentent des plis palmaires transverses uniques ; au niveau des pieds, léger metatarsus adductus, syndactylie cutanée de 50 % des 1er et 2ème orteils ;
- on ne note pas d'anomalies des dermatoglyphes mis à part la présence de tourbillons sur les 10 doigts, fait non retrouvé chez sa mère, mais présent chez son père ;
- des images radiographiques du squelette normales (maturation osseuse normale) ;
- une rotation incomplète du rein gauche à l'U.I.V. et une sténose hypertrophique du pylore au T.G.D. ;
- un caryotype normal (46 XY) ;
- l'arbre généalogique de P.R. n'objective rien de particulier (voir Fig. 12).

A l'âge de 22 mois, il mesure 77 cm (retard de 8 mois) et pèse 6.900 g (retard de 17 mois). Jusqu'à cet âge, il continue à avoir de graves problèmes d'alimentation.

CAS N° 3

OBSERVATION III DE SMITH D.W., LEMLI L. ET OPITZ J.M.

(Madison, U.S.A., 1964)*

S.H., garçon caucasien de race blanche, est né en janvier 1957, de parents jeunes (mère : 25 ans, père : 27 ans), sans consanguinité (Fig. 13).

La mère présente une épilepsie essentielle depuis l'âge de 18 ans, mais elle n'a eu aucune crise de convulsions au cours des 9 dernières années avant la naissance de S.H. Elle prend deux fois par jour du phénobarbital et de la diphényl-hydantoïne, pendant chacune de ses grossesses. Aucun des parents n'a été exposé de façon excessive aux rayons X.

Durant la grossesse, la mère a eu des vomissements persistants, contrairement aux deux autres grossesses, et les mouvements foetaux n'ont commencé qu'au 6ème mois et étaient faibles.

L'accouchement a été provoqué deux semaines après le terme prévu. A la naissance, l'enfant présente des abcès cutanés, traités avec succès.

L'examen clinique de ce malade montre :

- un nanisme avec microcéphalie : à la naissance, il pèse 2.700 g, mesure 47 cm et son périmètre crânien est de 32,5 cm ; par la suite, son taux de croissance s'avère très abaissé : à 5 ans, il pèse 8.300 g (poids d'un nourrisson normal de 6 mois 1/2) et mesure 81 cm (taille d'un nourrisson normal de 19 mois) ; le périmètre crânien est de 43,5 cm, ce qui correspond au développement d'un nourrisson de 7 mois ; le retard moyen est donc de 4 ans 1/2 (Fig. 10) ;

---

* : 65.

- un retard psycho-moteur important avec progrès lents : il s'assied à 2 ans et à 5 ans il est incapable de marcher sans aide et ne prononce aucun mot. Il est affectueux et présente durant sa première enfance des épisodes de cris incontrôlables et une apathie marquée ;
- une légère hypertonie musculaire : il a toujours été un peu raide, avec tendance à l'opisthotonos ;
- des troubles digestifs durant toute sa première enfance : il tête faiblement, ne crie jamais quand il a faim, présente des épisodes intermittents de diarrhée et de constipation et fréquemment des vomissements, du reste peu violents. Ces troubles se sont un peu améliorés à l'âge de un an ;
- de multiples anomalies crânio-faciales : front étroit, plis d'épicanthus allant en dedans et vers le bas, blépharoptosis bilatéral, strabisme convergent alternatif ; nez court et large avec narines éversées ; micrognathie relative ; bords alvéolaires des maxillaires larges et rugueux, formant un palais étroit ; pavillons des oreilles implantés en oblique par rapport aux yeux ;
- un développement incomplet des organes génitaux externes : hypospadias du second degré, hypoplasie du scrotum, testicule gauche palpable dans le canal inguinal, mais le droit non palpable, profonde fossette sacrée ;
- des anomalies des extrémités : crises de cyanose des extrémités, léger metatarsus adductus et quelques structures inhabituelles des dermatoglyphes : les deux plis palmaires distaux sont brisés, les empreintes digitales montrent 1 tourbillon, 7 boucles cubitales et 2 arches, les triradius axiaux sont en position normale ;
- résultats paracliniques : examens sanguins normaux (FS NG, Hb, prot., alb., glob., N non prot., cholest., Na, K) ; l'électro-encéphalogramme effectué à 4 mois 1/2 est anormal, avec des pointes-ondes isolées, plus marquées dans la région pariétale gauche ; les radiographies digestives ne mettent en évidence aucune obstruction ; les radiographies des os longs, du rachis et des reins sont normales ;
- le caryotype est normal (46 XY) ;
- l'arbre généalogique montre que sa mère a présenté une fausse couche de 5 mois, et son dernier frère (cas n° 4) semble présenter le même syndrome que lui.

CAS N° 4

OBSERVATION IV DE SMITH D.W., LEMLI L. ET OPITZ J.M.

(Madison, U.S.A., 1964)*

J.H., frère du précédent, est né en novembre 1960 et est mort à l'âge de 2 mois (Fig. 13).

La grossesse, menée à terme, est similaire à celle de S.H. (vomissements fréquents, en particulier). La mère et le médecin de famille décrivent ce malade comme "ressemblant à son frère aîné".

Il présente un retard staturo-pondéral : à la naissance, le poids est de 2.600 g, la taille de 47 cm ; et une microcéphalie : périmètre crânien de 31 cm (Fig. 10). Son crâne est étroit, avec un occiput proéminent.

Le pénis est petit, courbé vers le bas par une bride, et les testicules sont palpables dans le canal inguinal.

Il présente une spasticité des membres supérieurs et, à partir de l'âge de 3 semaines, il se met souvent en opisthotonos.

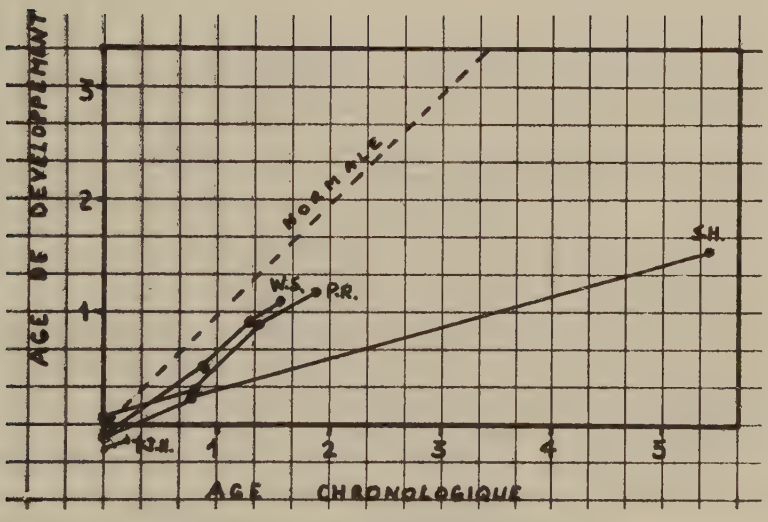
La succion est faible et ses cris sans force, mais il est plus actif que son frère S.H. et ne présente pas de vomissements.

Il contracte la varicelle et meurt de pneumonie. L'autopsie ne révèle pas d'anomalies notables des viscères (en particulier le cerveau) et porte à croire que la cause de la mort a été une pneumonie hémorragique nécrosante.

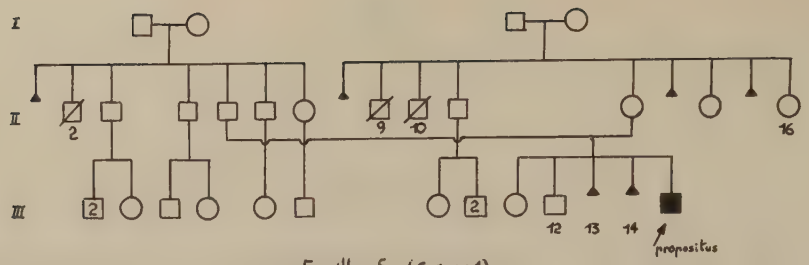
---

* : 65.

Figure N° 10



Courbe de croissance des cas : 1 (W.S.), 2 (P.R.), 3 (S.H.) et 4 (J.H.).



Famille S. (Cas n° 1)

II,2 : mort à l'age de 17 ans d'encephalite.

II,9+10 : morts à la naissance, sans anomalies connues.

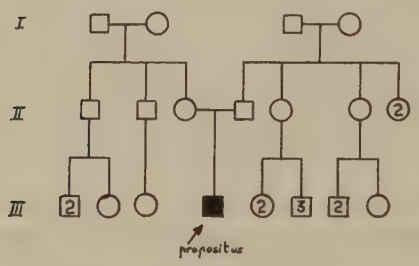
II,16 : trisomie 21 (âge maternel à la naissance = 40 ans).

III,12 : pied-bots, corrigés par la suite.

III,13 : grossesse ovarienne, terminée chirurgicalement.

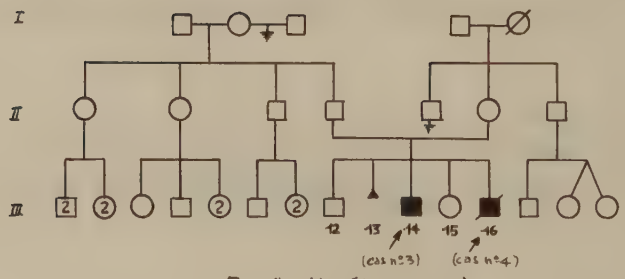
III,14 : fausse-couche à 3 mois.

Figure N° 11



Famille R (Cas n°2)

Figure N° 12



Famille H. (Cas n° 3 & 4)

III,12 : 7 ans, strabisme corrigé, hernie inguinale.

III,13 : fausse-couche à 5 semaines.

III,14 : le cas n°3.

III,15 : 3 ans, clinodactylie radiale du pouce droit.

III,16 : le cas n°4.

Figure N° 13

CAS N° 5

OBSERVATION DE GIBSON R.

(Manitoba, Canada, 1965) *

Il s'agit d'un garçon né en 1954.

Les parents sont en bonne santé et jeunes (mère : 21 ans, père : 27 ans), non consanguins. Aucun cas analogue n'a été retrouvé dans l'anamnèse. Sa mère a eu antérieurement une fille, normale sur le plan somato-psychique, et, après la naissance du propositus, une fausse couche de 3 mois.

La grossesse s'est déroulée sans incidents et l'accouchement s'est produit à terme, avec application de forceps.

Ce malade, qui a pu être suivi jusqu'à l'âge de 12 ans, présente les caractéristiques suivantes :

- un nanisme : poids à la naissance = 3.100 g. On n'a pas de notions précises sur sa croissance. Toutefois, on sait qu'à l'âge de 11 ans, son développement staturo-pondéral présente un retard d'environ 6 ans : taille = 1,20 m, poids = 21 kg. Il a, de plus, une microcéphalie notable, car, à cet âge, son périmètre crânien est de 46 cm (P.C. normal à 1 an 1/2) ;
- un retard psycho-moteur important avec troubles du fonctionnement du système nerveux central :
  - . à la naissance, il tête faiblement et très lentement ; il présente une hypertonie musculaire dans les deux jambes et le bras gauche, que l'on retrouve, prédominant aux mêmes endroits, à l'âge de 12 ans,
  - . il ne marche pas avant 4 ans et marche mal ; à cet âge, on peut observer la persistance d'un signe de Babinski bilatéral,

---

* : 20.

. vers l'âge de 6 ans, on constate que son développement est celui d'un enfant de 3 ans et on note un certain degré d'aphasie réceptrice ainsi que de grandes difficultés d'éducation, qui ont motivé son placement dans une école de rééducation, à 8 ans,
. les tests d'intelligence montrent un Q.I. inférieur à 32 %, lequel est peut-être légèrement amélioré à l'âge de 12 ans ;

- un faciès inhabituel avec dysmorphies : nez large et écrasé, avec narines éversées ; épicanthus, léger blépharoptosis bilatéral, strabisme interne gauche ; épaississement des rebords alvéolaires des maxillaires et aspect rugueux ; micrognathie ; oreilles implantées en oblique par rapport aux yeux ;
- des anomalies des organes génitaux externes à type d'immaturité : cryptorchidie, pénis réduit et courbé vers le bas par une bride inférieure, scrotum hypoplasique ;
- de multiples malformations des membres avec anomalies radiographiques, rentrant dans le cadre de la "maladie congénitale des épiphyses pointillées" (Dysplasia Epiphyliasis Punctata*), caractérisée par :

. de multiples densifications osseuses d'aspect moucheté, situées au niveau des apophyses clinoïdes postérieures, des apophyses transverses des vertèbres lombaires, de la partie latérale du sacrum, des ischions, des calcanéums et des phalanges terminales des doigts, anomalies qui disparaissent à l'âge de 15 mois,
. une densification des anneaux trachéaux et des cartilages laryngés ;

les séquelles en sont :

. malformations des os propres du nez,
. coxa valga bilatérale avec subluxation de la hanche droite et luxation de la hanche gauche et, de ce même côté, agénésie du cotyle et du col fémoral,
. pied varus équin bilatéral, obligeant l'enfant à marcher sur le bord externe des pieds,

---

* : 29.

. raccourcissement des phalanges terminales des 2ème et 4ème doigts des mains ;

- on notait, en outre,

. une syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils des deux pieds,
. un métatarse en adduction,
. des plis palmaires transverses uniques sur les paumes des mains, des triradius axiaux en position distale t" et un type rare d'empreintes digitales (on ne possède pas d'autres précisions à ce sujet).

CAS N° 6

OBSERVATION I DE PINSKY L. ET DiGEORGE A.M.

(Philadelphie, U.S.A., 1965)*

M.J.H., fille de race blanche, est née en janvier 1962, de parents en bonne santé, jeunes (22 et 21 ans), de phénotype normal, non consanguins et n'ayant pas été exposés outre mesure à des radiations.

La mère a eu une grossesse normale et n'a pas pris de médicaments ; les mouvements foetaux ont été perçus dès le 4ème mois mais étaient rares et faibles.

L'accouchement, en présentation du siège, s'est produit sans complications, 7 jours avant le terme prévu.

La période post-natale est perturbée ; l'enfant présente :

- une insuffisance respiratoire, améliorée par la protraction de la langue ;
- une capacité insuffisante de succion, qui oblige à la nourrir par tubage duodénal ;
- des épisodes inexpliqués de diarrhée et de vomissements ;
- un ictère avec hépatomégalie, à l'âge de 7 semaines, qui diminue après 3 mois ; d'après la ponction-biopsie, il semble s'agir d'une hépatite néo-natale.

L'examen clinique met en évidence :

- un nanisme congénital : à la naissance, le poids = 1.900 g, la taille = 42,5 cm, avec microcéphalie, le périmètre crânien = 28,5 cm ; de plus, son taux de croissance est faible (à 5 semaines : poids = 2.700 g, la taille = 50 cm, le P.C. = 30 cm) ;

---

* : 45.

- une hypotonie généralisée modérée, avec retard psychomoteur ;
- des malformations crânio-faciales : faciès bizarre avec petites fentes palpébrales ; gencives saillantes et micrognathie ; fissure postérieure du palais mou et dur ;
- des anomalies des extrémités :
  - . mains : déviation cubitale et chevauchement du 2ème doigt sur le 3ème ; plis palmaires transverses bilatéralement, aspect "collé" des pouces et petites éminences thénar ;
  - . pieds : syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils ;
- les organes génitaux externes sont ceux d'une fillette normale ;
- de légères anomalies osseuses radiologiques : raccourcissement des phalanges proximales des gros orteils et des 1ers métacarpiens des pouces ; minceur des os longs et déformation en valgus des parties inférieures des fémurs ;
- un caryotype normal, de 46 XX.

Elle meurt à l'âge de 7 mois d'une insuffisance cardio-respiratoire.

CAS N° 7

OBSERVATION II DE PINSKY L. ET DiGEORGE A.M.

(Philadelphie, U.S.A., 1965)*

Il s'agit du frère du cas précédent, D.H., né en janvier 1964. Ses antécédents sont les mêmes.

Les mouvements foetaux sont observés à 4 mois, mais ils sont faibles et peu fréquents. La gestation dure 41 semaines. L'accouchement se passe sans incidents, par le siège.

Cet enfant présente les signes suivants :

- un nanisme à début intra-utérin : à la naissance, le poids est de 2.600 g et la taille de 46 cm - avec microcéphalie, car le périmètre crânien à la naissance est de 31,5 cm ;
- un retard psycho-moteur important avec hypotonie prononcée : il est incapable de maintenir et de redresser sa tête et d'étendre ses cuisses quand il est suspendu par le ventre, il ne sourit pas encore ni ne suit du regard un objet en mouvement et il peut à peine soulever sa tête lorsqu'il est couché sur le ventre ; il a toujours une faible capacité de succion, son tonus musculaire est nettement réduit ; les signes de Moro, de Babinski et de la poignée palmaire sont présents ;
- des dysmorphies crânio-faciales : front fuyant et étroit ; ptosis (plus important à droite qu'à gauche) et strabisme convergent bilatéral et épicanthus ; nez court avec racine large et narines antéversées : alvéoles maxillaires épaissis ; fissure postérieure du palais mou et du palais dur et micrognathie ;
- des anomalies des extrémités : plis de flexion palmaires bilatéraux transverses, tendance de l'index coudé à chevaucher sur le majeur de la main droite ; syndactylie

---

* : 45.

complète bilatérale des 2ème et 3ème orteils ; acrocyanose des mains et des pieds, continuellement présente ;
- espacement exagéré des mamelons (distance entre eux = 70 % du Ø thoracique latéral) ;
- des dermatoglyphes peu évocateurs : triradius axiaux en position habituelle ; sur les doigts : 4 boucles radiales (aspect rare), 5 boucles cubitales et 1 tourbillon ;
- les organes génitaux sont équivoques : l'absence de rugosités superficielles donne un caractère labial aux plis scrotaux ; pénis courbé par une bride inférieure avec hypospadias périnéal, cryptorchidie gauche, sinus pré-anal profond de 0,5 cm ;
- pas d'anomalies radiologiques osseuses, ni de l'U.I.V., ni de la cystographie ;
- les examens sanguins et urinaires sont dans les limites de la normale ;
- un caryotype normal, masculin ;
- à l'électro-encéphalogramme, on note des ondes β de bas voltage.

Le développement ultérieur est insuffisant, avec un taux de croissance bas malgré l'apport alimentaire. Il meurt à l'âge de 6 mois, probablement à la suite d'une broncho-pneumonie.

CAS N° 8

OBSERVATION I DE BLAIR H.R. ET MARTIN J.K.

(Edmonton, Canada, 1966)*

L.Y., une fille de race blanche, est née d'une mère anglo-saxonne et d'un père ukrainien, jeunes tous les deux (25 et 27 ans), et non consanguins.

La mère était primipare ; la grossesse s'était déroulée sans incidents. L'enfant est née par un accouchement normal, après 43 semaines de gestation et pèse à la naissance 3.280 g, sa taille est de 49,5 cm.

Elle présente les signes suivants :

- un nanisme qui n'a pas débuté in utero, mais au cours de la première enfance ; à 6 ans et demi, elle présente un retard de développement staturo-pondéral de 3 ans ;
- une microcéphalie qui apparaît après la naissance ; en effet, à la naissance, le périmètre est normal (34,2 cm), mais à 6 ans et demi il est de 47,5 cm, avec donc un retard de 4 ans et demi environ ;
- un retard mental, qui semble apparaître progressivement au cours de la première enfance ; à 8 mois et demi, elle se tient assise et elle dit ses premiers mots à 2 ans ; mais à 6 ans et demi elle ne parle pas et les tests psychométriques pratiqués à cet âge révèlent un âge mental de 18 mois ;
- des troubles alimentaires, avec notamment dysphagie et vomissements, durant les 18 premiers mois de sa vie ;
- des malformations crânio-faciales : nez large avec narines éversées ; voûte palatine haute et luette bifide ; légère exophtalmie, strabisme convergent alternatif, obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales, blépharoptose bilatérale prononcée ;

---

* : 7.

- des malformations des extrémités : syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils ; pouces courts ;
- pas de troubles du tonus musculaire ;
- pas d'anomalies des organes génitaux externes ;
- des anomalies des dermatoglyphes, avec tourbillons sur les 10 doigts et triradius axiaux en t' (position intermédiaire) ;
- un caryotype normal (46 XX) ;
- des radiographies squelettiques normales ;
- un bilan sanguin normal.

CAS N° 9

OBSERVATION II DE BLAIR H.R. ET MARTIN J.K.

(Edmonton, Canada, 1966)*

L.D.Y. est le frère du cas précédent. Au moment où ce garçon a été examiné, il a 3 ans et demi et il est le second enfant de la même mère.

Il a les mêmes antécédents que sa soeur.

Après une grossesse normale, l'accouchement a eu lieu après 40 semaines de gestation, avec une présentation du siège.

- A la naissance, son poids est de 3.026 g et sa taille de 52,5 cm. Ce n'est que par la suite que le retard de développement apparaît : à 3 ans et demi, il pèse 11,800 kg et mesure 89 cm, avec une microcéphalie, car son périmètre crânien mesure 46 cm (- 2 cm, au moins) ;
- il présente un retard psycho-moteur ; en effet, à 3 ans et demi, il a le développement psycho-moteur d'un nourrisson de 18 à 23 mois ; il a marché à 25 mois, à 3 ans et demi, il possède un vocabulaire limité et obéit à des ordres simples ;
- au niveau de la tête, outre la microcéphalie, il a un strabisme interne gauche et un léger blépharoptosis du même côté ;
- sur le plan uro-génital, la séméiologie est assez riche : cryptorchidie à droite, hypospadias, torsion du pénis par une bride dure et épaisse ;
- des malformations des extrémités sont présentes : syndactylie partielle des 2ème et 3ème orteils ;
- des raretés des dermatoglyphes sont évidentes : empreintes digitales en spires sur les 10 doigts, boucle cubitale sur le 5ème doigt gauche (structure courante), triradius axial en position t', bilatéralement ;

---

* : 7.

- il n'existe pas de troubles du tonus musculaire ;
- il présente par contre une hernie inguinale ;
- le caryotype, les examens sanguins et les radiographies squelettiques sont normaux.

CAS N° 10

OBSERVATION I DE DALLAIRE L., FRASER F.C.

(Montréal, Canada, 1966)*

Un enfant de sexe masculin est né en octobre 1959, de parents canadiens français, normaux et non consanguins. Le frère du jeune malade - le cas n° 11 -, qui est né en 1961, présente le même syndrome que lui.

Les antécédents sont les suivants :

- le père avait 27 ans lors de la naissance du cas présent,
- la mère avait 20 ans lors de la naissance de son frère,
- la mère a présenté une fausse couche à 2 mois, puis elle a eu un garçon sain, puis un garçon malade, le cas présent, puis un garçon malade, le cas n° 11, enfin un garçon sain. L'accouchement s'était fait par le siège.

L'enfant présente les caractéristiques cliniques suivantes:

- un nanisme à début intra-utérin : poids de naissance = 2.270 kg, après 38 semaines de gestation ; à 7 mois, il présente un retard de croissance de 5 mois et demi environ, vu que son poids est de 3.950 g, sa taille de 57 cm, et son périmètre crânien de 36 cm ;
- un retard mental, qui fait adresser l'enfant dans une maison spécialisée ;
- de multiples anomalies crânio-faciales, lui conférant un faciès étrange : microcéphalie avec forme de la boîte crânienne anormale, cou court, oreilles larges et situées bas, palais haut et voûté ;
- des anomalies de développement des organes génitaux externes : petit scrotum, hypospadias pénien, cryptorchidie ;
- une syndactylie des 2ème et 3ème orteils, bilatérale ;

---

* : 15.

- des résultats biologiques dans les limites de la normale ;
- des épisodes répétés d'infection urinaire avec pyurie et bactériurie ;
- les dermatoglyphes n'ont pas été faits.

Il meurt à l'âge de 14 mois, vraisemblablement à la suite d'une pneumonie.

CAS N° 11

OBSERVATION II DE DALLAIRE L., FRASER F.C.

(Montréal, Canada, 1966)*

R.L., garçon de race blanche, frère du cas précédent, est né en août 1961. Ses antécédents sont les mêmes que son frère.

Rien n'est signalé sur la grossesse et sur l'accouchement.

Lors de son examen, on note :

- un nanisme à début intra-utérin : son poids de naissance est de 2.360 g, sa taille est de 44 cm ;
- une microcéphalie : son périmètre crânien est de 30 cm à la naissance ;
- des malformations crânio-faciales particulières : front petit et fuyant, nez large, aplati, avec des narines éversées ; oreilles insérées bas avec aplasie du cartilage de l'hélix, et rétrécissement du conduit auditif externe gauche ; pas d'anomalies des rebords alvéolaires des maxillaires ; voûte palatine haute ; légère micrognathie et cou court ;
- des anomalies de maturation des organes génitaux externes : scrotum petit, hypospadias, cryptorchidie à droite et petit sphincter anal ;
- un important retard mental qui nécessite son placement dans une institution pour enfants retardés ; nette irritabilité ;
- une syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils des deux pieds ;
- pas d'anomalies viscérales (coeur, foie), mis à part une dilatation calicielle à l'U.I.V., ainsi qu'une sténose du col de la vessie ; de même, pas d'anomalies des examens biologiques y compris le dosage des 17-cétostéroïdes ;

---

* : 15.

- des vomissements persistants - sans preuve de sténose pylorique - qui nécessitent son gavage ;
- des anomalies des dermatoglyphes : plis palmaires transverses bilatéralement, triradius axiaux en position t" (haute) ; les empreintes digitales ne sont pas mongoloïdes (on ne possède pas d'autres précisions sur ce point).

Il meurt à l'âge de 6 mois, d'une pneumonie. Son autopsie n'a pas été pratiquée.

CAS N° 12

OBSERVATION DE ZUCKER J.M., JOB J.C. ET ROSSIER A.

(Paris, 1967)*

J.P.B., un garçon de race blanche, est né en janvier 1960. Ses antécédents personnels et familiaux sont très mal connus.

L'élevage semble avoir été difficile et s'est effectué presque toujours hors du milieu familial dans des établissements sanitaires.

Il est hospitalisé à l'âge de 6 ans et demi pour nanisme, débilité mentale et état polymalformatif avec goitre discret. On note alors :

- un retard staturo-pondéral important : taille = 96 cm, poids = 13.600 g, périmètre crânien = 46 cm, soit un retard d'environ 4 ans en moyenne. A la naissance, seul le poids est connu : 1.500 g ; sur les radiographies du squelette, le retard osseux est évalué à 3 ans et demi - 4 ans ;
- un retard mental : les tests psychométriques indiquent que le niveau mental ne dépasse pas 3 ans au test de Borel-Maisonny et il est encore inférieur pour le langage et les réactions sociales ;
- des malformations crânio-faciales multiples : microcéphalie, saillie osseuse de la suture métopique ; hypertélorisme discret, sans aplatissement de la racine du nez, obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales, légère exophtalmie, léger épicanthus, ptosis net ; sourcils très fournis ayant tendance à la fusion médiane ; saillie du nasion, hypoplasie narinaire et de la sous-cloison, orifice des narines regardant en avant ; columelle allongée ; petite bouche, concave en bas, "bouche de requin" avec

---

* : 69.

lèvres quasi inapparentes, surtout la supérieure ; micrognathie, endognathie, ouverture de l'angle maxillaire ; oreilles normales ; rebords alvéolaires des maxillaires anormalement larges, surtout au maxillaire supérieur, palais étroit et ogival, dont la partie membraneuse est le siège d'une division, absence des racines des incisives centrales supérieures temporaires aux radiographies avec position anormale des germes des dents permanentes ;

- des anomalies des extrémités : mains et surtout pieds allongés et étroits, clinodactylie modérée des auriculaires, plis palmaires transversesuniques bilatéraux et clinodactylie marquée des 2ème et 3ème orteils des deux côtés avec palmure plus étendue à ce niveau, sans vraie syndactylie ;
- quelques signes dermatoglyphiques : un triradius axial en t à droite, t' à gauche (28 % dans la population), un pli palmaire unique bilatéral, une boucle radiale hypothénarienne à gauche, une pelote en 7 à droite et un indice de Cummins de 18 à gauche, 21 à droite ;
- des anomalies des organes génitaux externes : verge coudée à son extrémité avec hypospadias balanique ; le scrotum est normalement plissé et pigmenté, mais le raphé médian se poursuit en avant, à la face inférieure de la verge, par une ligne rugueuse pigmentée qui s'enroule en spirale et se termine presque à son extrémité sur la face latérale droite, au niveau de la coudure, en arrière par un raphé ano-scrotal saillant et pigmenté ; il y a cryptorchidie vraie ;
- l'examen complet ne révèle rien, si ce n'est une légère exagération du tonus musculaire et une hypertrophie du corps thyroïde ;
- les examens complémentaires, hématologie, fonctions rénales, U.I.V., E.C.G., exploration thyroïdienne par le réflexogramme, le dosage du PBI et de la fixation de l'iode 131, donnent des résultats normaux. L'examen du fond d'oeil montre des papilles un peu pâles à la limite de la normale, avec bords papillaires un peu épaissis. L'E.E.G. donne un tracé anormal par l'absence de rythme de base et la pauvreté des rythmes de fond ;
- le caryotype est normal : 46 XY et la chromatine sexuelle est négative ;

- outre les anomalies crânio-faciales, l'examen radiographique montre un bassin étroit avec ailes iliaques rétrécies et une ouverture de l'angle ilio-cotyloïdien. Il n'y a pas d'anomalie vertébro-costale ni de dysgénésie épiphysaire, mais une trame élargie, lâche des épiphyses. Enfin, les premières phalanges des mains paraissent anormalement longues ;
- l'encéphalographie gazeuse montre un 3ème ventricule dilaté mais en position haute, pouvant suggérer une agénésie du corps calleux. Il n'y a pas de passage dans les ventricules latéraux, l'air refluant vers les citernes de la base, ce qui évoque une obstruction au niveau des trous de Monro. Ceci apporte un élément nouveau.

CAS N° 13

OBSERVATION I DE KENIS H. ET HUSTINX W.J.

(Nijmegen, Hollande, 1967)*

S.T., une fille de race blanche, est née en mai 1961, première enfant de parents en bonne santé, ayant tous deux 29 ans et non consanguins. Pas d'avortement auparavant. Des recherches généalogiques ont été faites jusqu'aux grands-parents et aux cousins, sans trouver d'anomalie quelconque.

La grossesse s'est déroulée sans incident notable, sans médicaments ni rayons X. Les mouvements foetaux ont été perçus pour la première fois au cours du 4ème mois.

L'accouchement s'est produit par le siège, 14 jours après le terme prévu.

La respiration débute très lentement et on a dû lui administrer de l'oxygène. Elle redevint normale après quelques heures.

L'enfant présente les caractéristiques suivantes :

- un nanisme qui débute dans la première enfance. A la naissance, le poids est de 3.300 g. Puis, le retard de croissance est progressif : à 2 ans 9 mois, son poids est de 8.500 g, sa taille de 81 cm ; à 5 ans, le poids est de 11.000 g et la taille de 93 cm et son âge osseux de 2 ans 1 mois ;
- un retard de développement psycho-moteur dès la naissance : elle tient sa tête à 1 an et peut s'asseoir avec appui à 2 ans et demi ; elle a un tempérament très coléreux, elle subit des crises de cris incontrôlables, des crises de pleurs durant des heures, en essayant de se mordre mais sans convulsions jamais. A 2 ans 9 mois, elle ne parle

---

* : 32.

pas du tout. Il lui arrive parfois plusieurs fois par jour des crises d'opisthotonos. A 5 ans, on note un léger progrès psycho-moteur ; cependant, le contact est presque impossible, le langage se limite à l'imitation de sons ;

- une hypotonie musculaire des quatre membres, avec hyperlaxité ligamentaire et faiblesse des réflexes ostéotendineux notamment au niveau des membres inférieurs ; à l'âge de 5 ans, elle ne peut marcher qu'à l'aide d'attelles, l'hypotonie persistant de façon notable ;
- elle présente des difficultés alimentaires dès la naissance, en particulier des vomissements, qui nécessitent l'emploi d'une sonde nasale ; on ne commence à la nourrir à la cuillère qu'à 2 mois et demi, ce qui entraîne aussi des difficultés ; à 5 ans, ces troubles diminuent de façon satisfaisante ;
- une microcéphalie et des malformations crânio-faciales : le périmètre crânien de naissance n'est pas connu ; à l'âge de 2 ans 9 mois, il est de 43 cm, à l'âge de 5 ans, il est de 45 cm. A 2 ans 9 mois, on constate : un front étonnamment étroit, une légère ptose des paupières, un nez court et large avec des narines éversées, des oreilles décollées et bas insérées, une micrognathie avec macrostomie relative, un très large rebord alvéolaire du maxillaire supérieur avec un palais haut et étroit, une luette partiellement bifide ; un cou assez court. Pas d'anomalies radiologiques crâniennes, pas de signes de rachitisme en particulier, pas d'anomalies de la dentition ;
- des malformations des extrémités : un 6ème doigt supplémentaire à la main gauche, des pouces courts, une atrophie des éminences thénar et hypothénar, les deux auriculaires, en particulier celui de gauche, sont larges et, à la base du droit, on note un faux pli transversal, une excroissance cutanée près du bord ulnaire de la phalange proximale de l'auriculaire droit. On note également une syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils et un pied bot bilatéral ;
- pas d'anomalies des organes génitaux externes, qui sont ceux d'une fillette normale ;
- au point de vue osseux, elle présente une scoliose thoracique droite qui va s'accentuant jusqu'à l'âge de 5 ans, date du dernier examen de la malade, une coxa valga sans luxation de la hanche ni lésions de l'acétabulum ;

- le fond d'oeil montre quelques anomalies non spécifiques : papille pâle avec atrophie choroïdienne périphérique, comme dans la myopie, sans anomalies des vaisseaux et des macules, des iris tachetés ;
- un E.E.G. pathologique, avec forte arythmie et foyer pariétal gauche ;
- les examens de laboratoire : sanguins (FS NG, Hb, électrolytes, glycémie, protéines sériques, cholestérol, lipides, azotémie, créatinine), hépatiques (transaminases), dosage des enzymes musculaires, de la PBI, réactions sérologiques, urinaires (sucre, albumine, acide phényl-pyruvique, chromatographie des acides aminés) sont dans les limites de la normale ;
- le caryotype est normal, 46 XX, sans anomalie de structure ;
- des anomalies des dermatoglyphes : triradius axiaux en position t' bilatéralement, retrouvés uniquement chez son père et sa grand-mère paternelle, sur les empreintes digitales, il y a 9 spires et 1 tourbillon, figures non retrouvées chez les parents et les grands-parents qui présentent des structures assez courantes.

CAS N° 14

OBSERVATION II DE KENIS H. ET HUSTINX W.J.

(Nijmegen, Hollande, 1967)*

H.T., garçon de race blanche, frère de la précédente (cas n° 13), est né en novembre 1963. Deuxième enfant du même couple, il présente les mêmes antécédents que sa soeur.

L'accouchement s'est produit par le sommet, à terme. A la naissance, il a une couleur normale.

Les difficultés alimentaires commencent dès le 3ème jour par des vomissements incoercibles qui nécessitent l'alimentation par sonde. A 7 semaines, le diagnostic de sténose hypertrophique du pylore est posé et l'enfant est opéré ; ceci fait diminuer les difficultés alimentaires et lui permet de prendre du poids régulièrement.

Lors de l'examen, à 4 mois et demi, l'enfant présente :

- un retard staturo-pondéral :
  - poids de naissance = 2.700 g
  - poids à 4 mois et demi = 4.500 g
  - poids à 2 ans et demi = 9.800 g
  - taille à 4 mois et demi = 59 cm
  - taille à 2 ans et demi = 86 cm
  - P.C. à 4 mois et demi = 38 cm
  - P.C. à 2 ans et demi = 45 cm

  Cette hypotrophie n'a pas une origine intra-utérine évidente ; néanmoins, après la naissance, le retard de croissance est de plus en plus accusé (et plus encore chez S.T. que chez H.T.) ;

---

* : 32.

- des malformations crânio-faciales, le faisant ressembler à sa soeur aînée "de façon frappante" : microcéphalie avec front étroit, nez large et court, narines éversées ; pas de blépharoptosis, pas d'épicanthus, ni de strabisme ; oreilles bas insérées ; micrognathie avec bouche relativement large et épaississement des rebords alvéolaires des maxillaires ; cou court ; pas de division palatine ni de la luette ;
- un retard psycho-moteur, qui n'est pas évident dès la naissance (1er sourire à 6 semaines, tient sa tête à 4 mois), mais s'accentue à l'âge de 1 an et demi ; à l'âge de 2 ans et demi, le développement moteur semble quelque peu amélioré, mais son retard mental persiste : à cet âge, il ne parle pas et le contact avec l'enfant est très difficile ;
- le tonus musculaire paraît normal à la naissance, mais une hypotonie prédominant aux membres inférieurs apparaît à l'âge de 1 an et demi ; par ailleurs, les réflexes ostéo-tendineux et cutanés sont normaux ;
- il ne semble pas présenter d'insuffisance de maturation des organes génitaux externes ;
- il présente des anomalies des extrémités : brièveté relative des 3èmes doigts des deux mains, excroissance cutanée située sur la face externe de la 2ème phalange du 5ème doigt de la main droite ; syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils ; pas d'anomalies de la position des pieds ;
- présence d'une profonde fossette sacrée ;
- les examens de laboratoire : bilan standard sanguin, urinaire, sérologique, hormonal, hépatique, chromatographie des acides aminés, dosage des enzymes musculaires, ont montré des résultats normaux ; les radiographies squelettiques sont normales ;
- le caryotype est normal, de 46 XY, sans anomalie de structure ;
- des distorsions des dermatoglyphes : triradius axiaux en position intermédiaire (t') que l'on retrouve chez son père, et sur les doigts, on rencontre des figures courantes à droite : T/T/BC/BC/BC, mais atypiques à gauche : T/BR/BR/BC/BC, notamment une boucle radiale sur le IIIème G, ce qui est rare (1,2 % selon TURPIN et SCHUTZENBERGER dans une population de 500 sujets français de sexe masculin).

CAS N° 15

OBSERVATION DE SALMON F.

(Lyon, thèse méd., fév. 1968)*

C.D. P., garçon de race blanche, est né en janvier 1965 à Lyon, à la maternité de l'HOTEL-DIEU. Il est issu de parents non consanguins. A sa naissance, le père a 53 ans et la mère 43 ans. Il est le 11ème et dernier enfant d'une fratrie comportant 7 filles et 4 garçons. On ne retrouve pas de notion de malformation chez les autres membres de la famille (Fig. 14).

La grossesse s'est déroulée normalement ; la mère n'a pas absorbé de médicaments.

L'accouchement s'est déroulé normalement à terme.

L'élevage a été perturbé par des difficultés alimentaires représentées par une anorexie sélective, empêchant la diversification de l'alimentation, sans vomissements, et par des épisodes infectieux respiratoires à répétition, ayant nécessité un séjour en pouponnière (nombreuses rhinites, otites et bronchites).

C.D.P. est hospitalisé à DEBROUSSE à l'âge de 23 mois ; l'examen clinique révèle 4 types d'anomalies :

- une hypotrophie staturo-pondérale majeure avec microcéphalie : à la naissance, il pèse 2.750 g et à 23 mois : 7.250 g, ce qui correspond à un âge pondéral de 5 mois ; à l'âge de 23 mois, sa taille est de 73,5 cm, ce qui correspond à un âge statural de 11 mois, et son périmètre crânien est de 44 cm, correspondant à un âge de 7 mois ; à cette même époque, son âge osseux est en retard et se situe au voisinage de 1 an ;

---

* : 59.

- un retard psycho-moteur important : l'enfant ne marche pas, ne se tient ni debout, ni assis, tient mal sa tête, remue ses membres de façon stéréotypée, boit au biberon et ne sait pas s'alimenter à la cuiller. Il est calme, bouge peu, ne se manifeste pas et le contact avec le monde extérieur est très réduit : il ne parle pas, mais crie beaucoup. Son quotient de développement est aux environs de 30. La mère précise qu'il n'y a pas eu régression mais défaut d'acquisition ;
- des troubles neurologiques à type d'hypertonie et de mouvements anormaux. L'hypertonie est surtout nette quand l'enfant est en décubitus latéral ; elle est en extension au niveau du tronc, entraînant une attitude en opisthotonos, et en flexion au niveau des membres inférieurs, avec abduction permanente et irréductible, entraînant de grosses difficultés à la mobilisation. Les mouvements anormaux prédominent au niveau des membres inférieurs et consistent en myoclonies régulières et synchrones et, parfois, en de grands mouvements choréiques isolés ;
- des anomalies morphologiques intéressant l'extrémité céphalique, les organes génitaux externes et, à un moindre degré, les extrémités :

  . au niveau de l'extrémité céphalique, on remarque chez cet enfant blond aux yeux bleus : un hypertélorisme discret (distance interpupillaire = 47 mm), des sourcils peu fournis, dessinés en demi-cercle, implantés loin l'un de l'autre, accentuant l'impression d'hypertélorisme, un ptosis gauche, un léger strabisme interne avec myopie bilatérale ; un nez large et court dont les narines sont éversées, une distance excessive entre le nez et la bouche ; une mâchoire supérieure large et proéminente, contrastant avec une micro et rétrognathie ; un palais ogival, avec élargissement de la gencive supérieure, "se prolongeant vers l'intérieur du palais à la manière d'un plateau boursouflé" ; une bouche largement fendue (55 mm d'une commissure à l'autre) ; de grandes oreilles, bas implantées, dont l'ourlet est irrégulier et la conque aussi large que haute,
  . au niveau des organes génitaux externes, les anomalies sont suffisamment importantes pour avoir fait planer un doute sur le sexe et fait choisir un prénom commun aux deux sexes. Il existe un hypospade périnéal avec verge petite, fortement coudée par une bride qui l'amarre au pénis, un scrotum rudimentaire sans raphé médian, bien

que plissé normalement pour l'âge et avec bourses en position latérale montant haut, contribuant à enfouir la verge. Les gonades sont petites (taille d'un petit pois), en position inguinale mais abaissables sans trop de difficultés. Il existe une fossette périnéale borgne et une fossette coccygienne. L'ensemble du périnée est reporté vers l'avant. La cystographie pratiquée par le méat est normale, sans aucune cavité sexuelle féminine ; de même, l'U.I.V. est normale,

. au niveau des extrémités, les anomalies sont minimes : clinodactylie des 2ème, 4ème et 5ème doigts, chevauchement aisé des doigts des mains, ébauche de syndactylie des 2ème et 3ème orteils.

Par contre, les dermatoglyphes sont inhabituels et composent une paume peu différente de celle de la trisomie 21 : avec triradius axiaux en t" à droite, en t et t" (double) à gauche, grande transversalité des stries sous-digitales avec indice de Cummins de 31 à droite, 32 à gauche et pelote en 9 bilatéralement ; cependant, l'exclusivité des tourbillons digitaux associée à la séméiologie clinique évoque le syndrome de Smith, Lemli et Opitz. Les plis palmaires sont normaux.

Comparaison des images digitales de C.D.P. avec celles de quelques membres de sa famille (Fig. 15).

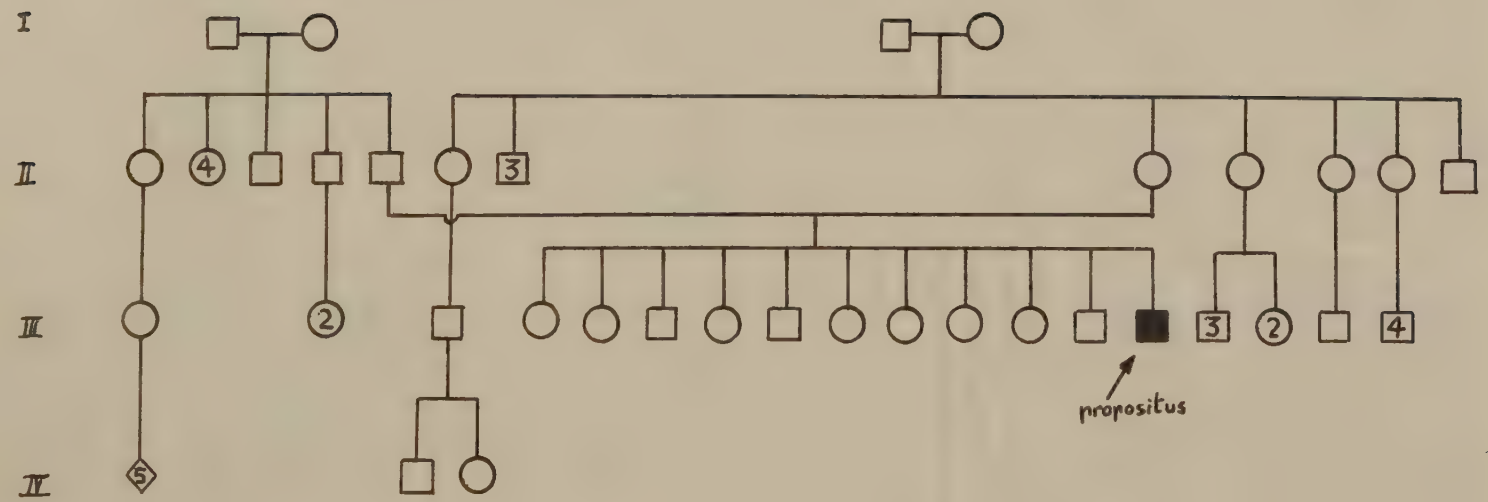
C.D.P. (cas n° 15)	:	10 W à chaque main
son père	:	main droite = W W W W W
		main gauche = W W U W W
sa mère	:	10 W à chaque main
Dans la fratrie ont été examinés :		
P.P.	:	10 W à chaque main
M.P.	:	main droite = U U U W U
		main gauche = U W W W U
A.P.	:	main droite = U U U W U
		main gauche = W W W W U
C.P.	:	main droite = U U W W raquette U
		main gauche = U U W W raquette U

En ce qui concerne les examens paracliniques :

- le bilan standard (hématologique, radiographique, parasitologique) est normal ;

- le bilan métabolique montre une glycémie normale, un bilan phosphocalcique normal ;
- le bilan sérologique (B.W., toxopl.) est normal ;
- le bilan nerveux objective une débilité avec coefficient de développement mental de 7 mois, aucune anomalie du fond d'oeil, des radios du crâne et de l'E.E.G. ;
- le bilan endocrinien n'apporte aucun élément nouveau : sont normaux : le dosage des 17-céto et des 17-hydroxy-stéroïdes urinaires, de la testostérone, avant et après stimulation, le bilan azoté et la biopsie testiculaire ;
- en ce qui concerne l'appareil génito-urinaire, la génito-graphie ne montre qu'une cystographie banale, l'U.I.V. est normale, les examens électrolytiques, cytologiques et bactériologiques urinaires sont normaux ;
- bilan génétique : l'arbre généalogique (V. Fig. 14) ne montre pas de consanguinité ; le sexe chromatinien est négatif, les dermatoglyphes ont été reportés ci-dessus ; le caryotype est 44 A + XY.

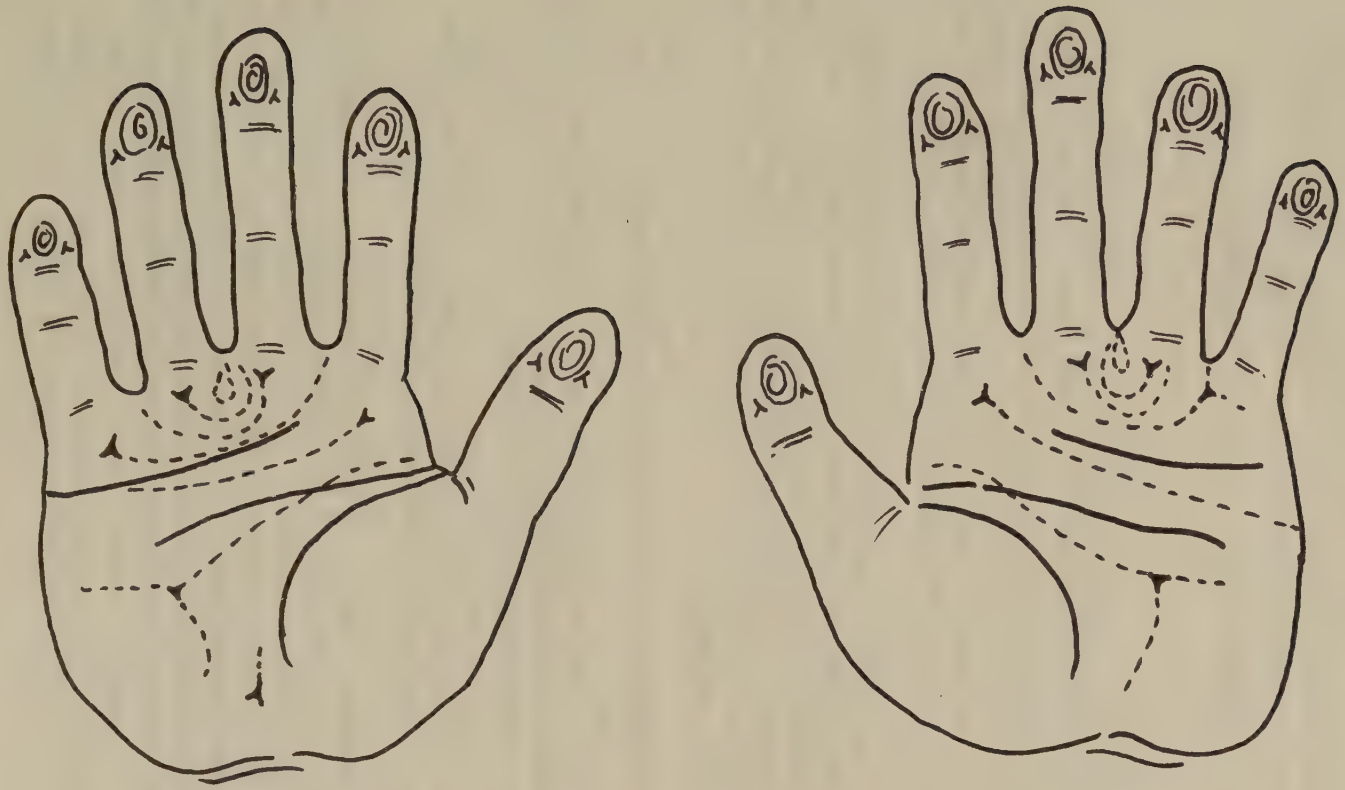
Figure N° 14



Famille P. (Cas n° 15)

◇ = sexe inconnu

Figure Nº 15



Dermatoglyphes de C.D. P. (Cas nº 15)

CAS N° 16

OBSERVATION DE RUVALCABA R.H.A., REICHERT A. ET SMITH D.W.

(Washington, U.S.A., fév. 1968)*

Le propositus est un garçon de race blanche, premier enfant de parents jeunes (père : 21 ans, mère : 19 ans), non consanguins. Dans la famille, on ne rapporte aucun cas d'anomalie congénitale ni de maladies héréditaires : à noter une fillette apparentée au jeune malade qui présente des pieds varus, mais qui est par ailleurs normale.

Durant les 3ème et 4ème mois de la grossesse, la mère a subi des injections de vaccin anti-variolique et anti-typhique. Au cours du dernier mois, elle a présenté une hypertension qui a nécessité son hospitalisation. La prise de poids totale a été de 8.200 g durant cette gestation qui a duré 43 semaines.

L'accouchement s'est déroulé sans incidents.

La période post-natale est perturbée par une anorexie et des vomissements fréquents. On pense à une sténose du pylore, sans pouvoir l'objectiver.

Ce malade est examiné par les auteurs à l'âge de 5 ans 9 mois. Il présente les signes cliniques suivants :

- un nanisme, dont le début intra-utérin n'est pas évident car si son poids de naissance est de 2.330 g, sa taille semble normale : 50 cm. En tout cas, le retard de croissance s'accentue dès les premiers mois, l'enfant ne grandissant pas ; à l'âge de 5 ans 9 mois, il mesure 105 cm (âge statural de 3 ans 7 mois), il pèse 15.000 g (âge pondéral de 3 ans 3 mois) et son périmètre crânien

---

* : 58.

est de 46,5 cm, soit moins 2 déviations standard : la microcéphalie est importante ;

- un retard mental, noté très tôt, est estimé par des tests psychologiques :

âge chronologique	âge mental (tests)
. 2 ans 3 mois	1 an
. 3 ans 2 mois	1 an
. 4 ans 2 mois	2 ans 3 mois
. 5 ans 9 mois	2 ans 3 mois

à noter également une préférence fonctionnelle pour la main gauche ;

- un tonus musculaire normal ;
- de multiples malformations crânio-faciales chez ce jeune enfant à la peau marbrée et aux cheveux rares et bouclés : outre la microcéphalie signalée plus haut, on note : un front étroit avec légère plagiocéphalie ; nez large et court, narines larges ; plis épicanthiques, nette ptose des paupières ; oreilles dissymétriques ; micrognathie ; insertion vicieuse des incisives ;
- des malformations du tronc : léger pectus excavatum, profonde fossette sacrée ;
- une immaturité des organes génitaux externes : verge courte, maintenue abaissée par une bride dure, cryptorchidie bilatérale, fossette pré-anale ;
- des malformations des extrémités : brièveté des 5èmes doigts et allongement des 3ème et 4ème doigts, hypoplasie du pouce droit, syndactylie partielle entre les 4ème et 5ème doigts, limitation des mouvements des 5èmes doigts et ankylose du pouce droit, hypoplasie des éminences thénar ; au niveau des pieds : metatarsus adductus modéré, hypoplasie des 5èmes orteils et insertion plantaire des 3èmes, syndactylie partielle des 2ème et 3ème orteils ;
- des dermatoglyphes quelque peu inhabituels : les empreintes digitales montrent un tourbillon, 7 boucles cubitales, une boucle radiale sur le pouce gauche (figure très rare sur ce doigt) et une structure vestigiale sur l'index de la main gauche (figure très rare également). Le triradius axial gauche est en position distale (= 4,5 % des sujets normaux) ;

- un caryotype masculin normal ;
- des examens de laboratoire normaux : bilan hématologique, électrolytique, sanguin et urinaire, bilan hormonal (stéroïdes urinaires, thyroxine plasmatique) ; l'immuno-électrophorèse révèle une augmentation des IgG ; cependant, le malade s'avère être hypoglycémique après un jeûne prolongé ou un régime cétogène ;
- au point de vue radiologique, rien à signaler à l'U.I.V. ; l'encéphalographie gazeuse met en évidence "une dilatation symétrique et généralisée des 3èmes ventricules latéraux et un cervelet plus petit que d'habitude". Les radiographies du crâne montrent un léger affaissement de l'os occipital. L'âge du squelette est proportionnel à l'âge chronologique. Les radiographies des mains font apparaître une fusion des parties proximales et centrales des 4ème et 5ème métacarpiens en forme d'Y ; le 5ème métacarpien gauche existe à l'état rudimentaire et les phalanges de ce doigt sont hypoplasiques. Au niveau des pieds, il y a une subluxation des phalanges distales des 4ème et 5ème orteils.

CAS N° 17

OBSERVATION DE FINE R.N., GWINN J.L., YOUNG E.F.

(Los Angeles, U.S.A., avr. 1968)*

Un garçon de race blanche et d'origine juive est né en janvier 1966 ; à la naissance, la mère a 19 ans et le père 22.

On ne signale dans la famille aucun cas d'anomalies morphologiques. Les parents n'ont pas été exposés à des quantités inhabituelles de radiations et nient avoir été malades ou avoir absorbé une drogue à l'époque de la conception ou au cours de la grossesse.

L'enfant est né à terme et l'accouchement est normal.

A l'âge de 2 mois et demi, le bébé a un épisode d'apnée et de cyanose, sans fièvre ni autre signe pathologique, qui disparaît spontanément. A l'âge de 7 mois, il présente à nouveau un épisode fébrile, accompagné cette fois d'une crise de grand mal qui dure plus de 15 minutes ; l'étiologie de la fièvre ne peut être déterminée. Une seconde crise de grand mal, également au moment d'une poussée de fièvre de cause inconnue, se produit un mois plus tard. A l'âge de 10 mois, un matin au réveil, il est cyanotique et en opisthotonos ; l'épisode dure 30 secondes environ et l'enfant n'a pas de fièvre ; il est hospitalisé d'urgence et on lui prescrit du phénobarbital par voie orale ; il est ramené chez lui. Un second épisode se produit une heure après, il est à nouveau hospitalisé et subit une troisième crise peu après, avec cyanose, opisthotonos et révulsion des yeux. Au troisième jour d'hospitalisation, la température corporelle augmente à 40° C, sans que l'on trouve aucun foyer infectieux (respiratoire, urinaire ou cérébro-méningé).

---

* : 18.

Malgré les injections de phénobarbital, de diphényl-hydantoïne, de pénicilline et de chloramphénicol, il meurt peu après dans une crise de dyspnée.

Lors de son hospitalisation, à l'âge de 10 mois, l'examen physique montre :

- un retard de croissance intra-utérine : son poids est de 1,6 kg à la naissance, de 2,4 kg à 5 semaines, de 5,6 kg à 6 mois et de 6,6 kg à 10 mois ; sa taille est de 42 cm à l'âge de 10 mois ; son périmètre crânien est de 37,7 cm à 6 mois et de 39 cm à 10 mois ; le nanisme est donc très important ;
- un retard mental important, avec des troubles psychomoteurs, en relation avec un manque de développement du système nerveux central et avec une hypotonie généralisée (il tient très mal sa tête et est incapable de s'asseoir ou de se tenir debout) ;
- des malformations crânio-faciales : microcéphalie (crâne petit, avec surtout petit diamètre transversal) ; nez étroit et petit avec narines antéverties ; ptosis bilatéral avec strabisme alternant ; oreilles implantées bas, obliques par rapport aux yeux ; enfin, micrognathie ;
- au point de vue génital, il présente un rétrécissement du méat et un hypospadias du 2ème degré ;
- des anomalies des extrémités : une syndactylie cutanée bilatérale des 2ème et du 3ème doigts des mains et des 1er et 2ème orteils des pieds, une déviation radiale bilatérale des mains et une déformation bilatérale de pieds bots varus équins ;
- on ne note aucune anomalie cardiaque, pulmonaire ou abdominale ;
- un caryotype normal, sans aberration chromosomique, mâle (46 XY) ;
- on ne possède aucun élément sur les dermatoglyphes, le malade étant décédé avant que l'on fasse l'analyse ;
- des anomalies rénales peuvent être objectivées par des examens radiographiques et l'autopsie. Il s'agit d'un bassinet bifide à gauche et d'un diverticule caliciel à droite et, microscopiquement, d'une lésion chronique focale du rein gauche ;
- des anomalies cérébrales et pulmonaires sont observées lors de l'autopsie, faisant penser à une infection virale

des méninges et des alvéoles pulmonaires et mettant en évidence, dans le système nerveux central, un certain degré d'hypoplasie : petit cerveau avec déficit neuronal, très net dans les lobes frontaux, sans signes de destruction préexistante comme dans d'autres formes de microcéphalie ; on n'observe pas d'anomalies de l'E.E.G. ; toutefois, les convulsions de ce malade peuvent probablement être attribuées à un mauvais développement du cerveau.

CAS N° 18

OBSERVATION DE LOWRY R.B., MILLER J.R. ET MACLEAN M.D.

(Vancouver, Canada, juin 1968)*

Une enfant de sexe féminin, d'origine irlandaise, est née d'un couple en pleine santé, la mère ayant, à la naissance, 31 ans et le père, 34. Elle est le 2ème enfant, ayant un frère aîné de 3 ans. La mère n'a jamais eu de fausses couches ni de mort-nés auparavant.

Durant les 3 premiers mois de la grossesse, la mère a présenté de petites hémorragies vaginales, traitées par une hormonothérapie. Elle a pris 9 kilos au cours de la grossesse.

A la naissance, l'enfant présente les anomalies suivantes :

- un nanisme à début intra-utérin : poids = 2.116 g ; taille = 43 cm ; périmètre crânien = 30 cm;
- des malformations crânio-faciales : blépharoptose bilatérale, oreilles larges et décollées en arrière ; division palatine des parties molles, élargissement important de l'arête alvéolaire supérieure ;
- une polydactylie à chaque main et une syndactylie partielle bilatérale des 2ème et 3ème orteils ;
- un rude souffle systolique précordial, avec une importante dyspnée ; on trouve, plus tard, à l'autopsie, une anomalie endocardique, impliquant aussi les septae auriculaires et ventriculaires et une coarctation aortique ;
- rien n'est précisé quant au degré de développement psychomoteur ;
- un caryotype féminin normal, ainsi que celui de ses parents ;
- l'arbre généalogique ne révèle rien de particulier.

---

* : 36.

Malgré un régime adéquat et riche en calories, l'enfant ne se développe pas bien. Elle meurt à l'âge de 40 jours, d'une occlusion intestinale. A l'autopsie, son poids est de 2.490 g et l'on découvre, outre la malformation cardio-aortique, une dilatation du côlon, sans cellules ganglionnaires dans sa portion distale, des zones de pneumonie confluente et des reins hypoplasiques.

L'étude des dermatoglyphes de cette enfant paraît très intéressante. En effet, elle présente :

- sur les doigts : des tourbillons sur 8 des 10 doigts de chaque main et 2 boucles cubitales sur chaque pouce ;
- les triradius axiaux sont en position distale extrême t" ;
- les structures des éminences hypothénar sont soit des boucles, soit des volutes. Pas de structures définies sur les éminences thénar et sur les surfaces inter-digitales ;
- on note la présence des deux côtés de plis palmaires transverses courts et brisés ;
- le père possède des boucles cubitales sur 7 doigts. Son index gauche a un tourbillon ; l'index et l'annulaire droits possèdent des boucles radiales, structures très rares dans la population, dont les proportions sont de 21 % et 1,6 % ;
- la mère a 6 volutes et 4 boucles cubitales.

Les auteurs font remarquer la ressemblance de ces anomalies dermatoglyphiques avec la plupart des cas de syndrome de Smith, Lemli et Opitz, notamment avec un des cas décrit par BLAIR et MARTIN (cas n° 9). Ils soulignent également la ressemblance de ce cas avec le syndrome d'Ullrich-Feichtiger (ou typus rostockiensis), syndrome polymalformatif complexe, associant notamment hexadactylie, micrognathie et anomalies génitales, posant ainsi un problème de frontières nosologiques.

CAS N° 19

OBSERVATION DE SCHUMACHER H.

(Freiburg, Allemagne, juil. 1968)*

Un nourrisson de sexe masculin est né de parents non consanguins, âgés tous deux de 37 ans. La mère est normale, mais le père a dû être élevé dans une école pour enfants retardés et présente certains signes psychopathologiques : il a été sous traitement psychiatrique pour "épuisement nerveux", avec des actes de violence et des états d'agitation ; en outre, son faciès ressemble à celui du propositus : blépharoptosis, épicanthus, léger hypertélorisme.

Le premier enfant des parents a 7 ans, il s'agit d'un garçon normal et sain.

La grossesse a été difficile : forte hyperémèse, hémorragies vaginales, faibles mouvements de l'enfant à partir de 6 mois. On n'a pas connaissance d'agents tératogènes ou mutagènes.

La naissance s'est produite spontanément 4 semaines après le terme calculé. L'enfant est bleu, asphyxié, il est hospitalisé 3 heures après.

A la naissance, l'enfant présente :

- un poids de 2.950 g ;
- une brachycéphalie et une microcéphalie ;
- des malformations faciales : narines antéversées ; micrognathie ; large rebord alvéolaire du maxillaire supérieur et palais haut ; épicanthus, ptose des paupières supérieures, strabisme convergent et soupçon de position anti-

---

* : 60.

mongoloïde des axes des paupières ; pavillons des oreilles situés bas et mal modelés ;
- une hypotonie musculaire généralisée, accompagnée d'autres troubles neurologiques : motricité spontanée presque absente, absence des réflexes primitifs de succion, préhension et percussion, cris aigus persistants ;
- une main en forme de griffe, avec des doigts courts et une clinodactylie des deux auriculaires. L'extrémité inférieure ne présente pas d'altérations ;
- une légère acrocyanose permanente, en relation avec des altérations radiologiques et électrocardiographiques pathognomoniques témoignant d'un vice du coeur avec shunt gauche-droit ; pas d'anomalies pulmonaires, ni abdominales ;
- des altérations génitales, les organes génitaux montrant une disposition intersexuelle : labioscrotum avec lèvres rembourrées s'unissant au milieu sous forme d'un raphé, dont la peau présente sensiblement plus de plis et de pigmentation, cryptorchidie bilatérale (avec testicules hypoplasiques découverts, par la suite, lors de l'autopsie, dans la cavité abdominale), pas de vagin mis en évidence, pénis petit, avec hypospadias balanique, pas d'anomalie de l'anus, profonde fossette sacrée sacciforme ;
- un retard de développement psycho-moteur, qui persiste les mois suivants de sa vie ;
- des difficultés alimentaires dues à l'absence du réflexe de succion et à des crises continuelles de forts vomissements spastiques ou atoniques ;
- les examens de laboratoire (bilans sanguin, hématologique, électrolytique, hémostase, électrophorèse, hépatique, urinaire, hormonal, chromatographie des acides aminés) ne laissent pas apparaître d'anomalie ;
- les examens radiographiques ne montrent pas de signe de déformations du squelette ; ils montrent une clinodactylie V bilatérale et, au niveau du crâne, une importante microcéphalie, une brachycéphalie et une platybasie ; pas d'altérations spécifiques de l'U.I.V. ;
- dans l'examen cytogénétique, on trouve un caryotype masculin, 46 XY, sans altérations structurales pouvant être mises en évidence ;
- en ce qui concerne les dermatoglyphes, sur les doigts, on ne note pas de particularité (ni de nombreux tourbillons) et les triradius axiaux sont en position normale ; rien d'évocateur, au total.

Par la suite, l'enfant présente, par intermittence, des états cyanotiques-apnéiques avec tachycardie, associés à des secousses spastiques des muscles faciaux, des révulsions des yeux, un opisthotonos et des convulsions cloniques des extrémités inférieures et supérieures. On ne peut mettre en évidence d'équivalents électroencéphalographiques. L'autopsie montre, par la suite, outre la micro-brachycéphalie, une hyperostose pariéto-frontale interne et des tissus nerveux normaux.

Dans l'évolution ultérieure, on observe une décompensation cardiaque croissante avec des états cyanotiques, avec systoles intermittentes et une tendance croissante à la formation d'oedèmes. L'enfant meurt à l'âge de 4 mois et demi, des suites de l'insuffisance droite qui est confirmée lors de l'autopsie.

CAS N° 20

OBSERVATION I DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Il s'agit d'une fillette, issue de parents canadiens français et non consanguins. Le père est âgé de 28 ans et la mère de 26 à la naissance du propositus.

Par la suite, la mère a 11 grossesses comprenant 5 enfants normaux, 2 autres enfants présentant le même syndrome (cas n° 21 et 22), et 4 fausses couches spontanées au 3ème mois de la grossesse (voir arbre généalogique des cas 20, 21, 22, 23, III, 2, Fig. 16). En outre, l'une des soeurs du père a 5 enfants dont l'un est le cas n° 23.

On n'a pas connaissance d'une exposition excessive aux rayons ou d'une administration de drogue exagérée, à part des pilules de vitamines pendant la grossesse.

Au bout d'une grossesse de 36 semaines, le propositus est né, le cordon autour du cou. Son poids est de 3.000 g. Elle est hospitalisée à l'âge de un mois pour un traitement d'infections respiratoires récurrentes, de mauvaise nutrition et pour un examen pour troubles convulsifs.

Elle présente :

- un nanisme, car sa taille à l'âge de 11 mois -date de sa mort et de son autopsie- est de 59 cm ; l'anamnèse rapporte une nette hypotrophie ;
- un retard mental qui nécessite son placement dans une institution pour enfants mentalement déficients ;
- une hypotonicité importante ; lors de l'examen, sa tête tombe en arrière lorsqu'on la soulève ;

---

* : 16.

- des anomalies crânio-faciales : faciès bizarre, strabisme, blépharoptose, cécité apparente, nez large avec narines orientées vers le haut, micrognathie, palais haut, oreilles anormales, cou court et microcéphalie ;
- une syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils des 2 pieds ;
- une hernie ombilicale.

Elle meurt dans une institution mentale à l'âge de 11 mois. La cause de la mort n'est pas précisée. L'autopsie rapporte que les poumons, le coeur, le foie, le pancréas, les surrénales et les gonades sont normaux macroscopiquement et microscopiquement. La rate est petite et montre très peu de tissu lymphoïde. Il y a une légère dilatation de l'uretère gauche. Le rectum et le long sigmoïde allant vers le côlon descendant inférieur sont très dilatés.

Le caryotype de cette malade n'est malheureusement pas fait. Toutefois, on a pu pratiquer des études cytogénétiques à l'aide de cultures de sang périphérique de 4 sur les 5 frères et soeurs du propositus et de ses parents : la mère a un chromosome 16 particulièrement long et on le retrouve chez 3 des 4 frères et soeurs normaux étudiés. Etant donné que le premier cousin atteint (cas n° 23) est en rapport de parenté avec le père, l'auteur suppose qu'il n'y a pas de rapport entre cette variante chromosomale et les enfants atteints.

Les dermatoglyphes n'ont pas été enregistrés.

CAS N° 21

OBSERVATION II DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Il s'agit d'une fillette, soeur de la précédente, 4ème enfant du même couple (voir arbre généalogique, III, 4, Fig. 16). Elle est née après une grossesse de 34 semaines, le cordon autour du cou et en état d'anoxie grave.

Ses cris sont faibles à la naissance.

Elle présente :

- un nanisme avec microcéphalie : poids à la naissance = 2.180 g, périmètre crânien = 31 cm ; à l'âge de 3 mois, son poids est de 3.125 g, sa taille est de 47 cm et son périmètre crânien est de 32 cm ;
- un retard mental, qui nécessite son placement dans une institution mentale ;
- une hypotonie marquée à la naissance, avec diminution des réflexes, qui se transforme en hypertonie, notée à 11 mois, âge de son décès ;
- des malformations crânio-faciales : crâne petit et rond, nez large, narines orientées vers le haut, blépharoptose, oreilles insérées bas, palais haut et fendu, cou court ;
- des malformations des extrémités : doigt supplémentaire à la main droite, composé de 2 phalanges seulement, syndactylie des 2ème et 3ème orteils des deux pieds ;
- les fonds de l'oeil sont enregistrés comme anormaux, mais ils ne sont pas caractéristiques d'une rétinite pigmentaire ;
- des anomalies squelettiques : limitation de l'abduction des hanches, présence de fractures spontanées au niveau des 7ème et 8ème côtes, retard osseux du développement du

---

* : 16.

bassin, calcification retardée de l'épiphyse des deux tibias mise en évidence à l'âge de 5 mois, retard de dentition (2 dents à 11 mois) ;
- on ne possède pas de caryotype ni de dermatoglyphes.

L'enfant est morte à l'âge de 11 mois. On n'a pas effectué d'autopsie.

CAS N° 22

OBSERVATION III DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Il s'agit d'un garçon, frère des deux cas précédents. Il est le 6ème enfant du même couple (voir arbre généalogique, III, 7, Fig. 16). Il est né après une grossesse normale de 40 semaines.

L'accouchement s'est déroulé normalement : présentation céphalique, travail normal, mais il a été cyanotique pendant quelques minutes après la naissance, avec oedème du visage et des extrémités. Comme ses soeurs, il est né le cordon autour du cou.

Caractéristiques cliniques :

- il présente un nanisme intra-utérin, avec microcéphalie : à la naissance, il pèse 3.270 g, il mesure 45 cm et son périmètre crânien est de 31 cm ;
- il souffre d'un retard mental, qui nécessite par la suite son placement dans une institution mentale ; il pousse des cris aigus ;
- à la naissance, il est hypotonique et il devient hypertonique de façon très nette à l'âge de 2 ans, âge de son décès ;
- des anomalies crânio-faciales sont présentes : nez large et narines orientées vers le haut, blépharoptose très marquée, micrognathie, épaississement des bords alvéolaires des maxillaires, palais extrêmement haut, défaut de l'oreille (la partie postéro-supérieure de l'hélix n'existe pas), cou court ;
- on trouve également un développement incomplet des organes génitaux externes : hypospadias pénio-scrotal, faible développement du scrotum et cryptorchidie ;

---

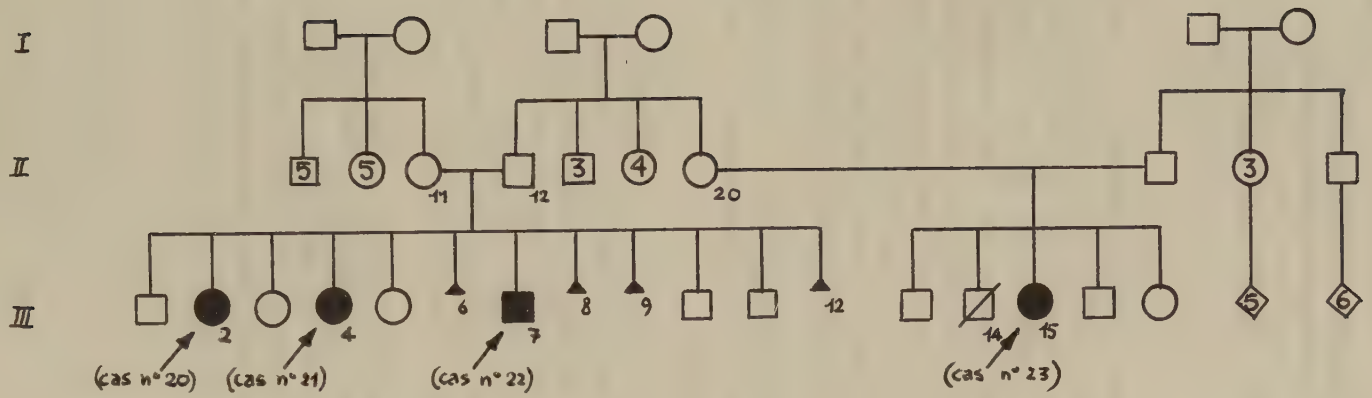
* : 16.

- on note des malformations des extrémités : doigt supplémentaire inséré sur la phalange proximale du côté latéral du 5ème doigt, absence des phalanges distales des deux pouces, déviation radiale de la phalange terminale des index, syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils ;
- au fond d'oeil, il existe une décoloration papillaire et une achromie rétinienne ;
- son élevage est troublé par des difficultés alimentaires continuelles : faibles réflexes de succion et régurgitations constantes imposant l'alimentation par sonde ;
- l'examen radiologique du thorax, de l'appareil gastro-intestinal supérieur et du système urinaire ne montre pas d'anomalies.

Le malade meurt à l'âge de 2 ans, dans un état de forte hypertonie, sans que l'on pratique d'autopsie.

On ne possède pas le caryotype ni les dermatoglyphes de ce malade.

Figure N° 16



Familles I et II (cas nos 20, 21, 22, 23)

= mort-nés

▲ = fausses-couches

CAS N° 23

OBSERVATION IV DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

La soeur du père des 3 cas précédents a eu 5 enfants, dont le cas présent, une fille (voir arbre généalogique des deux familles et des cas n° 20, 21, 22 et 23, Fig. 16). Un frère du propositus est décédé après sa naissance des suites d'une opération de sténose pylorique. Les parents sont des canadiens français ; ils ne sont pas consanguins ; la mère a 27 ans et le père 28 ans à la naissance du sujet. Ils sont tous deux sains et n'ont pas été exposés aux rayons. La mère se souvient n'avoir pris aucune drogue pendant ses grossesses, en dehors de préparations de calcium et de vitamines.

La grossesse a duré 40 semaines ; elle s'est compliquée d'un oligo-hydramnios. L'accouchement a été normal, la présentation, céphalique.

A la naissance, son poids est de 2.300 g, sa taille de 47,5 cm. Elle est microcéphalique ; elle a un palais fendu, un nez large avec narines orientées vers le haut, une ptose des paupières, un défaut de l'oreille, un cou court, une micrognathie, un défaut du coeur, une déformation des pieds en varus équin, une syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils et des télangiectasies au cou et au bras.

Elle meurt subitement 27 jours après sa naissance et l'autopsie confirme la présence d'un canal artériel et d'un orifice ovale persistant. On n'observe pas d'anomalies de l'appareil génito-urinaire. Le foie, le pancréas et la rate sont normaux macroscopiquement et microscopiquement. Les organes génitaux internes et externes sont normaux.

---

* : 16.

On ne possède pas de caryotype ni de dermatoglyphes de cette malade.

L'auteur fait remarquer que, si l'on ne peut pas prouver que cette enfant était atteinte de ce syndrome, l'existence de caractéristiques similaires dans sa famille rend probable cette interprétation.

CAS N° 24

OBSERVATION V DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Une fillette est née par un accouchement du siège après une grossesse de 42 semaines. Sa mère est alors âgée de 21 ans et son père de 23 ans ; les deux parents sont des canadiens français et ne sont pas consanguins (Fig. 17).

La grossesse a été normale.

La malade présente les signes pathologiques suivants :

- un léger retard de développement somatique intra-utérin : poids = 2.720 g, taille = 48,5 cm, périmètre crânien = 32 cm (à la naissance) ;
- accompagné d'un retard mental ;
- et d'une hypertonie ;
- des malformations crânio-faciales : légère microcéphalie et faciès bizarre avec nez large et narines orientées vers le haut, oreilles basses, micrognathie, épaississement des bords alvéolaires des maxillaires, palais haut, plis d'épicanthus, blépharoptose, cou court ;
- des anomalies des extrémités : plis simiesques, clinodactylie des 5èmes doigts et syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils.

Peu après sa naissance, l'enfant est atteinte d'une cyanose et est transférée dans un hôpital pédiatrique, où l'on diagnostique une tétralogie de Fallot, avec altérations biochimiques et hématologiques correspondantes à ce défaut cardiaque.

A l'âge de 7 mois, son développement psycho-moteur est retardé, sa taille est de 60 cm et son poids de 6.680 g.

Elle meurt à l'âge de 7 mois et demi, à la suite de complications pulmonaires après une opération du coeur. L'autop-

---

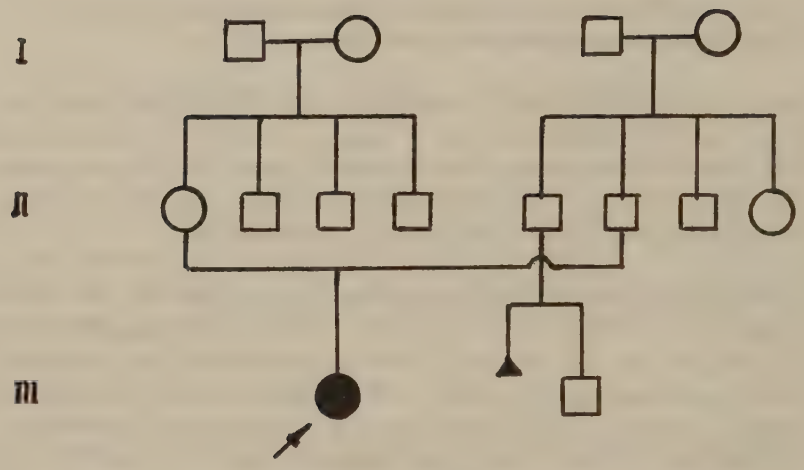
* : 16.

sie confirme le diagnostic clinique d'une tétralogie de Fallot, mais elle ne montre pas d'autres anomalies importantes au niveau des appareils gastro-intestinaux ou génito-urinaires.

Le caryotype de cette malade a pu être pratiqué et s'est avéré normal ; on n'a pas trouvé de mosaïcisme. Les taux d'amino-acides plasmatiques et urinaires ont été étudiés par chromatographie sur papier et ils étaient dans les limites de la normale.

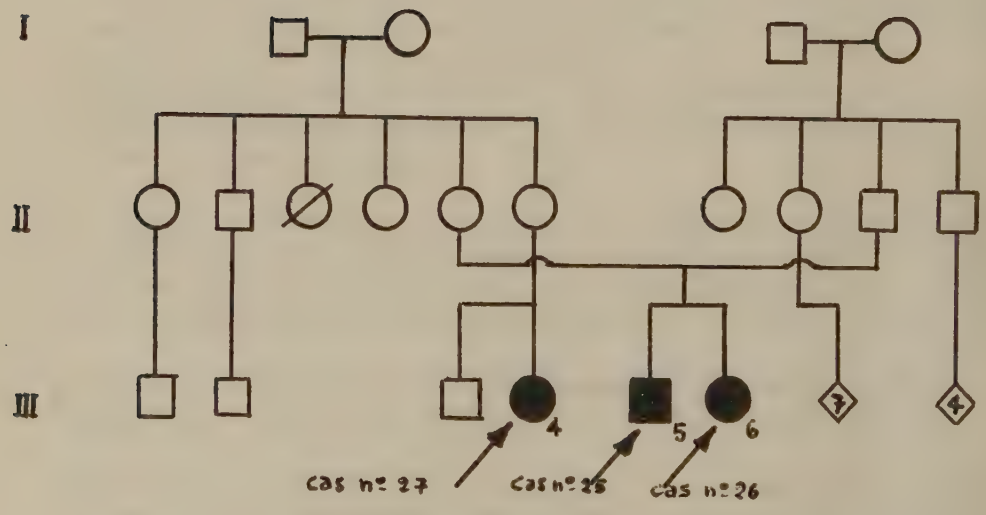
L'étude des dermatoglyphes de la malade et de ses parents a pu être effectuée. Il faut noter 10 tourbillons sur les 10 doigts de la malade ; on en retrouve un nombre élevé chez les parents : père = 7 tourbillons + 3 boucles cubitales ; mère = 8 tourbillons + 2 boucles cubitales ; les triradius axiaux des 3 personnes sont en position proximale usuelle ; les parents possèdent une pelote en 9 des deux côtés et la malade du côté droit seulement ; la malade présente par contre des plis palmaires transverses des deux côtés, alors que les parents n'en possèdent pas.

Figure N° 17



Famille III (Cas n° 24)

Figure N° 18



Familles IV et V (Cas n°s 25, 26, 27)

CAS N° 25

OBSERVATION VI DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Le propositus, un garçon, est issu de parents sains et non consanguins. Les parents du père sont écossais et ceux de la mère irlandais. Les deux parents sont nés au Canada, le père a 30 ans et la mère 29 au moment de la naissance du propositus. La seconde grossesse, deux ans plus tard, a produit un enfant anormal (cas n° 26, III, 5). La soeur de la mère a une fille anormale (cas n° 27, III, 4) (Fig. 18).

Le cas présent est né, après une grossesse normale menée à terme, à la suite d'un accouchement par le siège.

- A la naissance, son poids est de 2.900 g, à 10 ans, de 23,6 kg ;
- il s'assied à l'âge de 1 an et commence à marcher à 2 ans. A l'âge de 10 ans, le malade est toujours au niveau mental correspondant à celui d'un enfant de 2 ans et il ne parle pas ;
- à cela s'ajoute une hypertonie musculaire ;
- il présente dès sa naissance de multiples anomalies :
  - . crânio-faciales : microcéphalie, nez large avec narines éversées, oreilles décollées avec absence du cartilage de l'hélix, blépharoptose, strabisme, épicanthus, micrognathie, palais fendu et cou court,
  - . génitales externes : constriction du méat urétral, cryptorchidie et scrotum anormal,
  - . des extrémités : déformation en varus équin des pieds, syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils ;
- un pyélogramme intraveineux met en évidence une constriction de l'uretère gauche au niveau de la jonction urétéro-pelvienne ;

---

* : 16.

- l'examen radiologique du crâne montre une accentuation des impressions digitiformes et une déformation osseuse occipitale ;
- l'électroencéphalogramme objective des ondes anormales dans la région sous-corticale.

Le malade est toujours en vie et gravement retardé lors de la rédaction de ce rapport par l'auteur.

Le caryotype de ce malade montre un chromosome 18 particulièrement long, mais une étude cytogénétique détaillée des parents et de l'autre soeur atteinte (cas n° 26) ne peut mettre en évidence un défaut chromosomal patent. De plus, la cousine atteinte (cas n° 27) présente un tableau chromosomal normal.

Les dermatoglyphes sont très inhabituels : sur les doigts, sa formule est : D = BR, BR, A, A, BC ; G = BR, A, A, A, BC ; il n'y a aucun tourbillon dans ce cas, mais il faut noter la rareté de la présence de certaines figures digitales sur certains doigts, notamment : une boucle radiale sur chaque pouce, ce qui ne se voit que dans 0,2 % des cas pour le pouce gauche et jamais sur le pouce droit, chez les mâles ; les arches sont aussi rares sur le IVème doigt (dans 4 % des cas à gauche et dans 2,4 % des cas à droite) ; enfin, dans l'ensemble, la présence de 5 arches est inhabituelle, surtout sur les 3ème et 4ème doigts des deux mains ; chez ses parents, on ne trouve rien de particulier, mis à part 8 tourbillons chez le père et une arche sur le IIIème G chez la mère. Les triradius axiaux sont en position t ; il existe un pli palmaire transverse sur la paume droite, aspect que l'on ne retrouve chez aucun des parents.

On a effectué des études de groupes sanguins dans la famille IV (cas n° 25 et 26 et leurs parents), et les résultats sont indiqués dans le tableau ci-après.

Mère	NSNs	Ce.ce	Fy ab	Be(a-) Wr(a-) Bu(a-) Reid	
Père	MSMS	cDE.ce	Fy ab	Be(a-) Wr(a-) Bu(a-) Reid	
Cas 25	MSNs	ce.ce	Fy ab		
Cas 26	MSNs	cDE.ce	Fy bb		

Tous : O ; P+ ; K-k+ Kp(a-b+) ; Lu(a-b+) ; Xg(a+) ; Bi(a-) ; LW+ ; Vel+ ; Yt(a+).

CAS N° 26

OBSERVATION VII DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Le sujet de l'étude est la soeur du cas n° 25 (voir arbre généalogique de la famille IV, Fig. 18, le propositus = III, 6).

Cette fillette est née après une grossesse et un accouchement normaux.

- Son poids de naissance est de 2.900 g ;
- à la naissance, elle est hypotonique ;
- elle a une microcéphalie, des oreilles basses, un nez large avec narines éversées, une micrognathie, des rebords alvéolaires des maxillaires épaissis, un palais fendu, des plis d'épicanthus, une blépharoptose considérable et un strabisme, un défaut de l'oreille, un cou court et des épaules étroites ;
- elle présente, en outre : un pied bot varus bilatéral et une syndactylie des 2ème et 3ème orteils.

A l'âge de 10 ans, elle se présente comme une enfant spastique, microcéphalique et retardée. Son crâne a un périmètre de 48 cm, son poids est de 20 kg et sa taille de 110 cm : son retard est d'environ 4 ans.

Les examens radiologiques du rachis et du thorax sont normaux.

Son caryotype est normal.

Ses dermatoglyphes sont particulièrement riches : sur les doigts, on trouve 9 tourbillons (ce qui est peu commun) et une boucle cubitale, sur le pouce droit ; elle possède

---

* : 16.

des plis palmaires transverses des deux côtés, alors que ses parents n'en possèdent pas ; les triradius axiaux sont en position t normale.

Ses groupes sanguins figurent dans le tableau faisant suite à la description du cas précédent.

CAS N° 27

OBSERVATION VIII DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Il s'agit d'une fille qui est une cousine des deux cas précédents, 25 et 26 ; exactement, la fille d'une des soeurs de leur mère (voir arbre généalogique des familles IV et V, Fig. 18 ; le sujet est III, 4).

Sa mère a 29 ans et son père 41 à sa naissance. On ne trouve pas dans l'anamnèse de notion d'anomalies ou d'endogamie.

L'accouchement a été compliqué par le fait que le sujet était hydrocéphalique.

On n'a pas de notions concernant son développement staturo-pondéral. Il semble qu'elle présente un certain retard psycho-moteur.

Elle possède de nombreuses malformations : épicanthus, large arête du nez avec narines orientées vers l'avant, oreilles très basses, micrognathie, malformation cardiaque avec net trou ovale et un canal de Botal, des contractures en flexion des doigts de la main gauche, une clinodactylie, une syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils et un métatarse en adduction. Elle présente des distorsions des dermatoglyphes : sa formule digitale est :

D = BC - BR - A - T - A ;
G = A - BR - BR - BR - BC ;

on remarque la présence simultanée de raretés, à savoir 7 figures sur 10 se voient dans la population féminine dans moins de 14 % des cas, et en particulier : IIIème G = BR (2 %), IVème G = BR (0,8 %) et Vème D = A (3 %)* ;

---

* : 16.

le triradius axial gauche est en position distale t' ; des plis palmaires transverses sont présents bilatéralement.

Elle est décédée subitement à l'âge de 3 jours après la naissance.

Son caryotype est normal.

Pour l'auteur, il semble probable qu'il s'agisse d'un cas du syndrome de Smith-Lemli et Opitz.

Les parents ont eu ensuite un garçon normal.

CAS N° 28

OBSERVATION IX DE DALLAIRE L.

(Montréal, Canada, juil. 1968)*

Les parents du cas n° 28 sont un jeune couple de canadiens français non consanguins. Leur enfant aîné est une fillette normale et la seconde grossesse s'est terminée brusquement au bout de 8 mois. Le père était âgé de 26 ans et la mère de 23 au moment de la naissance du garçon atteint. Il y avait un net hydramnios. La mère a eu ses premières règles à l'âge de 7 ans et elles se sont produites par la suite tous les 20 jours jusqu'à l'âge de 16 ans ; ensuite, elles ont apparu tous les 28 jours. Un oncle maternel (II, 1) était mort dans la première enfance d'hydrocéphalie, et d'autres malformations non spécifiées.

Le sujet (III, 2), un garçon, (voir arbre généalogique, Fig. 19), est né au bout d'une grossesse de 34 semaines et son poids est de 2.000 g. La circonférence de sa tête est de 32 cm et sa taille est de 40 cm.

Il est hypotonique et atteint de retard mental.

Comme malformations, on note : microcéphalie, nez large avec narines éversées, oreilles basses, micrognathie, palais fendu, bords alvéolaires larges, blépharoptose, cou court et épaules étroites ; malformation cardiaque avec communication inter-ventriculaire ; hernie inguinale droite, cryptorchidie bilatérale ; métatarse en abduction du côté droit ; syndactylie bilatérale des 2ème et 3ème orteils.

A l'âge de 6 semaines, une première dent centrale inférieure apparaît. Il sourit à l'âge de deux mois.

---

* : 16.

Au moment de la rédaction de ce rapport par l'auteur, le sujet ne se développe pas bien, il a des régurgitations et il est alimenté par sonde. Il est toujours hypotonique. On n'a pas envisagé le traitement chirurgical de sa malformation cardiaque.

Son caryotype est normal.

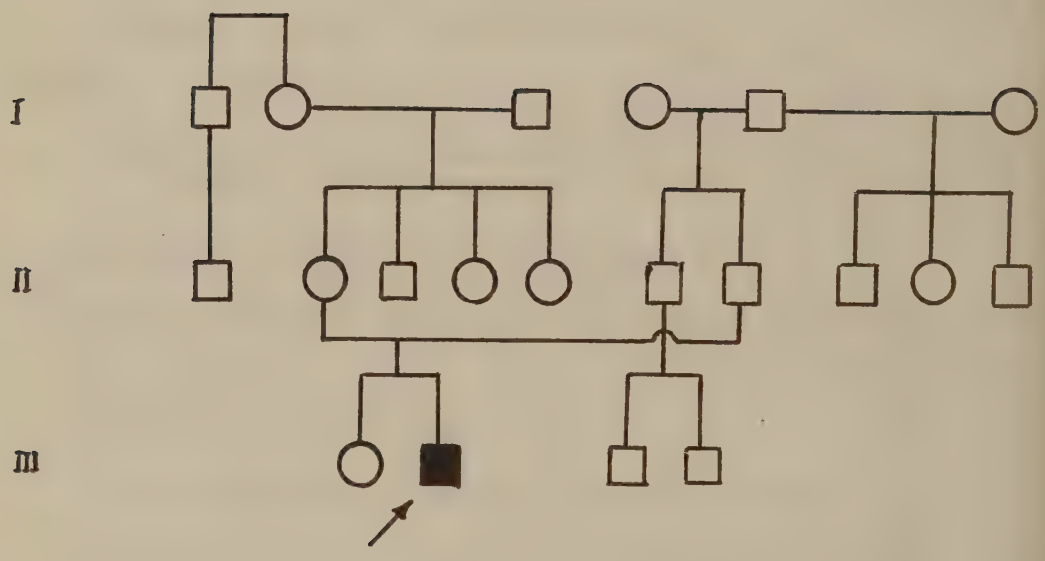
Le taux d'amino-acides plasmatique et urinaire est normal.

Les dermatoglyphes du propositus et de ses parents montrent :

- père : 3 boucles cubitales et 7 arches, ce qui est exceptionnel,
- mère : 8 boucles cubitales, 2 tourbillons, avec distribution très banale,
- propositus : 5 boucles cubitales, 4 tourbillons, 1 boucle radiale, avec distribution très courante.

Le propositus présente des plis palmaires transverses des deux côtés, à l'inverse de ses parents qui n'en ont pas. Les triradius axiaux sont en position proximale, habituelle.

Figure N° 19



Famille VI (Cas n° 28)

CAS N° 29

OBSERVATION DE HANISSIAN A.S. ET SUMMITT R.

(Memphis, U.S.A., fév. 1969)*

Un garçon de race noire est né après une gestation de 30 semaines. L'accouchement s'est déroulé spontanément. Il pesait 2.000 g. Il a été hospitalisé durant le premier mois, présentant une détresse respiratoire permanente. Son gain de poids était insuffisant, mais il ne vomissait pas. Les 5 premiers mois de sa vie, son développement psycho-moteur était insuffisant, il n'essayait pas de se retourner sur lui-même et il ne pouvait pas attraper les objets.

Le propositus est son frère, le 2ème enfant du même couple ; son père avait 26 ans et sa mère 19 lors de sa naissance. Ils étaient tous deux sains.

Un autre demi-frère du propositus est normal.

On n'a pas trouvé dans l'anamnèse de notion d'endogamie ni de malformations congénitales ni de débilité.

L'examen physique à 5 mois révèle :

- un retard de développement avec un âge staturo-pondéral de 2 mois et demi : poids = 3.912 g, taille = 58,5 cm, périmètre crânien = 37 cm ;
- un retard psycho-moteur, une hypotonicité, une diminution des réflexes tendineux ;
- des malformations crânio-faciales : nez crochu avec narines antéversées et arête du nez déprimée, hypoplasie des arcades sourcilières, cheveux rares, blépharoptose gauche, oreilles de forme et de situation normales mais ayant subi une rotation d'environ 15 degrés vers l'arrière, quasi-disparition des sillons naso-labiaux, et, lorsqu'il crie,

---

* : 27.

le gauche paraît plus plat que le droit, suggérant une paralysie faciale gauche ; épaississement de la rangée des alvéoles maxillaires, voûte palatine haute et étroite, hypotonie du palais mou et non-réponse aux stimulations de l'abaisse-langue, évoquant une paralysie palatine ; déplacement en arrière de la langue, dû à une micrognathie prononcée ;
- un manque de maturation des organes génitaux externes : pénis hypoplasique, incurvé vers le bas, hypospadias du second degré, cryptorchidie bilatérale ;
- des anomalies des membres : limitation importante de l'extension des coudes et de l'abduction des épaules ; torsion tibiale, métatarse en varus, pas de syndactylie ; on note, au niveau des mains, des doigts longs et très effilés en bout ;
- des dermatoglyphes anormaux : plis palmaires gauches normaux mais présence d'un pli palmaire transverse interrompu à droite ; les triradius axiaux sont en position t ; les figures digitales sont banales (6 boucles cubitales, 3 arches et 1 tourbillon), sauf la présence d'arches sur les deux pouces ;
- la cinéma-oesophagographie confirme la paralysie palatine et montre une encoche postérieure de l'oesophage supérieur, faisant penser à une artère sous-clavière droite aberrante ;
- les radiographies squelettiques révèlent une luxation congénitale de la hanche droite ; l'âge osseux est retardé et les centres d'ossification sternaux sont soudés prématurément ; la grande fontanelle ne mesure que 1 x 1 cm ;
- la cystographie indique un reflux vésico-urétral et l'U.I.V. objective une hypoplasie du rein droit.

Le caryotype, pratiqué à partir de cultures de leucocytes, s'avère normal, masculin : 46 XY.

Le dosage de l'hormone de croissance plasmatique, en réponse à une stimulation par injection de chlorhydrate de l-arginine et par analyse radio-immunologique, est dans les limites de la normale.

Troisième partie

SYNOPSIS ET DESCRIPTION D'UN TABLEAU CLINIQUE

TABLEAU SYNOPTIQUE DES CARACTERISTIQUES DES 30 CAS CONNUS

LEGENDE

+ : Présent
- : Absent
? : Non mentionné ou non déterminé
(+) : Unilatéral

Le cas 30 est notre observation personnelle (Toulouse, 1971)

D.S. : Déviations standard (de taille)

Certains numéros des cas sont encadrés pour montrer leur parenté.

* : à la naissance.

CAS N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	TOTAL +	TOTAL -	TOTAL ?	% +
SEXE	M	M	M	M	M	F	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	M	F	M	F	F	M	F	F	M	M	20 M	10 F		2/3 M
RETARD DE CROISSANCE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	28	0	2	100 %
Poids de naiss. < 2.500 g	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	?	+	+	12	17	1	41 %
Durée gestation (sem.)	41	40	42	40	40	39	41	43	40	38	?	?	42	40	40	43	40	40	44	36	34	40	40	42	40	?	?	34	?	37	moy. = 39		5	
D.S. en moins (naiss.)	-3	0	-2	-2	0	-3	-3	0	0	?	-4	?	?	?	?	-2	-8	-6	-1	?	-6	-5	-3	-2	-2	?	?	-8	?	-6	moy. = -3,1		9	p. 70 %
D.S. en moins (1er enf.)	-2	-3	-6		-3	-3	-2	-3	-3	-4	?	-5	-3	-2	-4	-2	-8			-6	-6			-3	-2	-4	?	?	-3	-5	moy. = -4		8	p. 70 %
Taille < 15 % de la nrmlez	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	?	+	+	-	-	-	-	-	?	+	-	+	11	17	2	39 %
Taille < 10 % de la nrmlez	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	?	+	+	+	-	-	-	-	?	+	+	+	19	9	2	67 %
NANISME INTRA-UTERIN	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	?	+	-	-	?	?	+	+	?	?	?	+	?	-	-	-	?	+	?	+	10	10	10	50 %
RETARD MENTAL ET MOTEUR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	29	0	1	100 %
TROUBLES NEUROLOGIQUES	+	+	+	+	+	+	+	-	-	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	30	0	0	100 %
Hypotonie	-	-	-	-	-	+	+	-	-	?	?	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	?	-	-	+	+	+	+	-	13	14	3	48 %
Hypertonie	+	+	+	+	+	-	-	-	-	?	?	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+	+	-	?	-	-	+	10	16	4	38 %
Hypo suivie d'hypertonie	-	-	-	-	-	+	-	-	-	?	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	?	-	-	+	?	-	-	-	4	22	4	15 %
Crises de cris	+	+	+	-	?	-	-	-	-	?	?	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	?	-	-	-	?	-	-	-	7	18	5	28 %
Convulsions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	?	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	?	-	-	-	?	-	-	-	3	23	4	11 %
Anomalies de l'E.E.G.	?	?	+	?	?	?	+	-	-	?	?	+	+	?	-	?	-	-	-	?	?	?	?	?	+	?	?	?	-	-	5	7	18	41 %
MALFORMATIONS CRANIO-FACIALES	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	30	0	0	100 %
Microcéphalie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	29	1	0	97 %
Micrognathie	+	+	+	?	+	+	+	-	-	?	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	25	3	2	89 %
Front étroit	?	?	+	?	?	?	+	?	?	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	-	-	5	17	8	23 %
Nez large et court et narines éversées	+	+	+	?	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	27	2	1	93 %
Macrostomie	-	-	-	?	?	?	?	?	?	?	?	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	19	8	15 %
Bords alvéol. larges	+	+	+	?	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	?	?	+	?	+	+	+	?	+	+	+	19	6	5	76 %
Palais ogival et haut	?	?	?	?	?	?	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	?	+	-	-	?	-	+	+	13	8	9	62 %
Luette bifide	+	-	-	?	?	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-	-	-	-	?	?	-	?	-	-	7	17	6	29 %
Division palatine	-	-	-	?	?	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	7	21	2	25 %
Grandes oreilles	?	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	18	9	14 %
Hypertélorisme	?	?	?	?	?	?	-	?	?	?	?	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	3	17	10	15 %
Oreilles insérées bas	-	-	+	?	?	?	?	?	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	13	11	6	54 %
Défaut oreille (cartil.)	-	-	-	?	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	9	20	1	31 %
Oreilles en oblique	?	?	+	?	+	?	+	?	?	?	?	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	5	17	8	22 %
Blépharoptosis	+	-	+	?	+	+	+	+	(+)	-	-	+	+	-	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	(+)	-	23	5	2	82 %
Strabisme	-	-	+	?	+	-	+	+	(+)	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	?	-	?	-	+	+	?	-	-	-	11	15	4	42 %
Epicanthus	+	-	+	?	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	?	?	-	?	+	+	+	+	-	-	-	11	15	4	42 %
Obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales	-	-	-	?	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	?	-	-	+	4	24	2	14 %
Cou court	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-	-	11	8	11	38 %
MALFORMATIONS DES O.G.E.	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	?	+	+	+	19	10	1	65 %
Hypospadias	+	+	+	?	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	?	-	+	+	14	5	1	73 %
Phallus palmé ou bridé	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	-	+	-	10	10		50 %
Pénis petit	+	+	+	+	+	-	?	-	?	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	?	-	+	-	10	8	2	55 % (M)
Cryptorchidie	+	(+)	+	+	+	-	(+)	-	(+)	+	(+)	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	?	+	+	+	18	2	0	90 %
Scrotum immature	?	+	+	?	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	?	-	-	+	12	6	2	66 %
Sinus pré-anal	+	-	-	?	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	-	-	-	4	15	1	21 % (M)
FOSSETTE SACREE	+	-	+	?	?	-	-	-	?	?	?	?	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	?	-	-	+	6	18	6	25 % (M+F)

LEGENDE

± : macroscopiquement et microscopiquement

Dernier âge connu (vivant): selon les rapports des auteurs

±± : 50 % des cas +, i.e. des décès

CAS N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	TOTAL +	TOTAL −	TOTAL ?	% +
SEXE	M	M	M	M	M	F	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	M	M	20 M	10 F		2/3 M
MALFORMATIONS DES EXTREMITES																																		
M.S.																																		
Syndactylie	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	2	28	0	6 %
Polydactylie	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	+	−	−	(+)	+	−	−	−	−	+	−	−	−	6	24	0	20 %
Chevauchement	−	−	−	−	−	+	+	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	4	26	0	13 %
Pouces courts	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	−	−	(+)	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	4	26	0	13 %
Malformation des doigts	−	+	−	?	+	−	−	−	−	−	−	+	+	+	−	+	−	−	+	−	−	+	−	−	−	−	+	−	+	−	10	19	1	34 %
Clinodactylie	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	?	+	−	−	−	+	−	+	9	20	1	31 %
M.I.																																		
Syndactylie	+	+	−	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	25	4	1	86 %
Metatarsus adductus	−	+	+	?	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−	7	22	1	24 %
Pied bot varus équin	−	−	−	?	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	+	−	+	+	−	−	+	−	7	22	1	24 %
Malformation des orteils	−	+	−	?	−	+	−	−	−	+	−	+	−	−	+	−	+	−	−	?	?	−	−	−	−	−	−	−	−	+	5	22	3	18 %
Malformation des hanches	−	+	−	?	+	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	(+)	−	6	23	1	20 %
Malformations osseuses	−	−	−	−	+	+	−	?	−	−	−	+	+	−	−	−	−	?	−	?	+	?	−	?	+	−	−	?	+	−	7	17	6	28 %
Synostoses prématurées	+	−	−	?	?	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	?	?	?	?	−	?	?	?	−	−	?	?	+	+	4	15	11	21 %
Hernie inguinale	−	−	−	?	−	−	−	−	(+)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	(+)	−	−	2	27	1	7 %
Malformations cardiaques	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−	6	24	0	25 %
Malformations rénales	+	+	−	?	?	?	−	?	?	?	+	−	?	?	−	−	+	?	−	−	?	−	−	−	+	−	?	−	+	−	6	13	11	31 %
Sténose pylorique	+	+	?	?	?	?	−	−	?	?	−	−	−	+	−	?	?	?	−	−	?	−	−	−	−	−	?	−	−	−	3	16	11	15 %
Caryotype anormal	−	−	−	?	?	−	−	−	−	?	?	−	−	−	−	−	−	−	−	?	?	?	?	−	+	−	−	−	−	+	2	20	8	
Anomalies biologiques	−	?	−	?	?	+	−	−	−	?	?	−	−	−	−	−	?	?	−	?	?	?	?	+	−	?	?	−	−	−	2	17	11	10 %
Anat. cérébr. anormale ±	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	+	?	−	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	3	1	26	
DERMATOGLYPHES																																		
Plis palm. transv.	−	−	−	?	+	?	−	−	−	?	+	+	?	?	−	−	?	+	?	?	?	?	?	+	(+)	+	+	+	(+)	−	} Voir tableau à part et interprétation			
Nombreux tourbillons	+	+	−	?	?	?	−	+	+	?	?	−	+	−	+	−	?	+	?	?	?	?	?	+	−	+	−	−	−	+				
Triradius axial en t'	−	−	−	?	−	?	−	+	+	?	−	(+)	+	+	−	−	?	−	?	?	?	?	?	+	−	−	(+)	−	−	−				
Triradius axial en t"	+	+	−	?	+	?	−	−	−	?	+	−	−	−	+	(+)	?	+	?	?	?	?	?	+	−	−	−	−	−	+				
ANTECEDENTS																																		
Dysgravidie	+	−	−	−	−	−	−	−	−	?	?	+	−	−	−	+	−	+	+	?	?	−	+	+	−	−	−	?	+	−	+	8	17	5	32 %
Maladie pendant grossesse	−	−	+	+	−	−	−	−	−	?	?	−	−	−	−	−	−	−	?	?	?	−	−	−	−	−	−	?	−	−	−	2	22	6	8 %
Drogues pendant grossesse	−	−	+	+	?	−	−	?	?	?	?	?	−	−	−	+	−	+	?	−	−	−	−	−	−	−	−	?	−	?	−	4	17	9	19 %
Parents irradiés	−	−	−	−	?	−	−	?	?	?	?	?	−	−	−	?	−	?	−	−	−	−	−	−	−	−	−	?	−	?	−	0	10	20	0 %
Activité foetale tardive	+	+	+	?	?	−	−	?	?	?	?	?	−	−	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	5	4	21	55 %
Activité foetale faible	+	+	+	?	?	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	7	0	23	23 %
Accouchement par siège	?	+	?	?	?	+	+	−	+	+	?	?	+	−	−	−	?	?	−	−	−	−	−	?	?	−	−	−	?	+	9	12	9	43 %
Accouchement après terme	+	−	+	−	−	−	−	+	−	−	?	?	+	−	−	+	−	?	+	−	−	−	−	+	−	?	?	−	−	−	7	18	5	28 %
VIE																																		
Difficultés alimentaires	+	+	+	−	?	+	+	+	−	?	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	?	+	?	?	?	?	−	+	?	+	18	4	8	80 %
Vomissements fréquents	+	+	+	−	−	+	+	+	−	−	+	?	+	+	−	+	−	−	+	?	?	+	−	?	?	?	−	+	−	+	14	10	6	58 %
Complications infectieuses	+	+	+	+	−	−	+	?	?	+	+	?	−	−	+	−	+	+	−	+	−	−	?	+	?	?	−	−	?	+	13	10	7	56 %
DECES	−	−	−	+	−	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	−	−	14	16		47 %
Cause infectieuse	−	−	−	+	−	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	+	+	−	?	?	?	?	+	−	−	?	−	−	−	7	2	5	50 % ±±
Age lors du décès				2m		7m	6m			14m	6m						10m	10 j	4½ m	11m	11m	2a	27j	7½m	12 a	10 a	3j	6s	1a	3a	Moy. de vie > 5 a ½			
Dernier âge connu (vivant)	18m	22m	5a		12a			6a½	3a½			6a½	5a	2a½	2a ½	5a 9m																		

ANALYSE DES TABLEAUX DES CARACTERISTIQUES DES 30 CAS DECRITS

Il apparaît en premier lieu une prédominance d'apparition du syndrome de Smith-Lemli-Opitz chez les individus de sexe masculin : en effet 2/3 des cas sont des garçons.

LE RETARD DE CROISSANCE

C'est un élément constant. Il a été observé dans 100 % des cas, soient 28 cas (dans 2 cas, les données étaient insuffisantes).

Le nanisme intra-utérin

Le retard de croissance intra-utérin est apprécié assez différemment selon les auteurs, en fonction des limites du terme, du poids et de la taille à la naissance qu'ils choisissent* ; les critères de diagnostic indispensables semblent être (selon la plupart des auteurs**):

- une taille à la naissance au moins inférieure à 15 % par rapport à la moyenne, d'où l'appellation "d'enfants trop petits pour le terme" ;
- un poids de naissance au plus égal à 2.500 g (poids qui correspond à la définition de la prématurité par l'O.M.S.) ;

---

* : 68.
** : 54.

- un âge foetal qui doit être connu et ne doit pas dépasser 37 semaines, et qui doit être nettement en discordance avec les chiffres de taille.

En se référant à cette définition, on remarque que 10 cas sur 20 où l'on possède les données numériques nécessaires correspondent effectivement à des nanismes à départ intra-utérin de façon sûre, soit 50 % des cas. Dans 10 autres cas, la taille est inférieure de 10 % à la normale dans 3 cas, et dans aucun de ces cas le poids n'est inférieur à 2.500 g ; le nanisme est apparu par la suite, au cours de la première enfance, dans 6 cas sur les 9 restants (9 : car 1 cas est mort à 2 mois) ; mais pour apprécier l'authenticité d'un nanisme intra-utérin, il faudrait être en possession de l'âge exact de la grossesse, ce qui n'est que rarement le cas. Aussi cette constatation ne remet pas en cause, pour l'instant, la nosologie de ce syndrome qui doit rester classé dans les nanismes intra-utérins.

Au total, quelle que soit la période de la vie du malade considérée, il y a nanisme dans 28 cas sur 28.

Il semble donc que si ces enfants ne naissent pas nains -ce qui se produit 1 fois sur 2-, ils le deviennent par la suite 2 fois sur 3. 1 enfant atteint sur 6 échappe au nanisme avéré définitif (à partir de - 3 déviations standard), mais jamais à un certain degré de retard de croissance. Ainsi, dans les cas où le nanisme n'est pas apparu dès la naissance, la distribution des retards de croissance est la suivante :

- 2 D.S. = 3 cas
- 3 D.S. = 7 cas
- 4 D.S. = 2 cas
- 5 D.S. = 1 cas
- 6 D.S. = 2 cas

Nota : il s'agit de déviations standard de taille.

Données chiffrées de croissance

Sur les 28 cas, le poids de naissance moyen est de 2.470 g ; pour les 10 cas de nanisme d'origine intra-utérine sûre, le poids de naissance moyen est de 2.080 g.

De même, la taille moyenne est de 46,4 cm, et pour les 10 cas de nanisme intra-utérin avérés, de 43,5 cm (soit - 15 % de la moyenne).

Il faut noter enfin que la plupart des enfants atteints sont nés à terme ou au voisinage du terme. 3 cas sont nés avant 37 semaines.

LE RETARD MENTAL

C'est aussi un élément constant du syndrome. Il a été constaté dans 29 cas sur 29, n'étant pas mentionné dans un cas. Il est le plus souvent très important, nécessitant fréquemment le placement de l'enfant dans un centre spécialisé.

LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

Il s'agit essentiellement de troubles du tonus musculaire (85 % des cas) et surtout d'hypotonie puisqu'elle est notée dans 48 % des cas ; l'hypertonie n'est observée que dans 38 % des cas. Quand c'est l'hypotonie qui a débuté, elle se transforme en hypertonie dans 15 % des cas.

Certains malades présentent des crises de cris aigus et difficilement contrôlables (28 %) et quelques rares autres des convulsions (11 %), pouvant aller jusqu'à l'état de mal (cas nº 17).

5 sur 7 des électroencéphalogrammes enregistrés ont montré des anomalies atypiques.

LES MALFORMATIONS CRANIO-FACIALES

Présentes dans les 30 cas, elles sont diverses :

- la microcéphalie est quasi constante (absente dans 1 cas) ; puis, on peut citer, dans l'ordre de fréquence :
- une micrognathie modérée : 89 %,
- un nez large, court, avec des narines éversées : 93 %,

- une ptose palpébrale : 82 %, 1 fois sur 8 unilatérale et 7 fois sur 8 bilatérale,
- un élargissement des rebords alvéolaires des maxillaires : 76 % ,
- un palais haut et ogival (ou voûté) : 62 %,
- des oreilles insérées bas : 54 %.

Par la suite, des signes moins fréquents :

- strabisme : 42 %,
- épicanthus : 42 %,
- cou court : 38 %,
- défaut de l'oreille (du cartilage) : 31 %,
- luette bifide : 29 %,
- division palatine : 25 %.

Enfin, quelques signes rares et inconstants :

- front étroit : 23 %,
- oreilles insérées en oblique : 22 %,
- macrostomie : 15 %,
- hypertélorisme : 15 %,
- obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales : 14 %,
- grandes oreilles : 14 %.

Nota : la microcéphalie est un élément de diagnostic intéressant, vu sa fréquence et du fait de son association avec le retard de croissance intra-utérin, car dans les nanismes intra-utérins, il y a en général macrocéphalie relative.

LES MALFORMATIONS DES ORGANES GENITAUX EXTERNES

Elles sont à type d'insuffisance de développement des O.G.E. et ne se remarquent que chez les garçons, aucune fille n'ayant présenté quelque anomalie génitale que ce soit.

Cette immaturité des O.G.E. des garçons est quasi constante : elle n'est absente que chez UN seul garçon (cas n° 14), ce qui fait 95 %.

L'anomalie la plus fréquente est la cryptorchidie : 90 % des cas ; viennent après :

- l'hypospadias : 73 %,
- l'immaturité du scrotum, à des degrés divers : 66 %,
- l'hypoplasie de la verge : 55 %,
- le pénis palmé ou bridé (courbé vers le bas par une corde fibreuse) : 50 %,
- le sinus pré-anal (borgne) : 21 %.

LES MALFORMATIONS DES EXTREMITES

Elles sont, dans l'ensemble, assez inconstantes et variables. Cependant, il semble qu'il en existe toujours au moins une.

L'anomalie la plus fréquente est la syndactylie cutanée de deux orteils, le plus souvent -et de loin- des 2ème et 3ème : 86 %.

Les malformations portant sur les doigts des mains se rencontrent dans 34 % des cas, mais sont très variables et impossibles à systématiser.

On trouve aussi :

- clinodactylie des doigts des mains : 31 %
- metatarsus adductus : 24 %,
- pied bot varus équin : 24 %,
- polydactylie des doigts des mains : 20 %,
- malformation des orteils : 18 %,
- pouces courts : 13 %,
- chevauchement des doigts : 13 %,
- syndactylie des doigts des mains : 6 % (2 cas).

LES AUTRES MALFORMATIONS OSSEUSES

On a pu objectiver des anomalies osseuses radiologiques diverses dans 7 cas et des synostoses prématurées dans 4 cas. 6 enfants présentaient des anomalies des hanches à type, le plus souvent, de luxation congénitale des hanches. La présence d'une fossette sacrée a été retenue dans 6 cas.

MALFORMATIONS VISCERALES

Dans 14 cas, des vomissements fréquents ont perturbé l'élevage des malades ; on a pu retrouver -et prouver- une sténose pylorique chez 3 malades sur 16 examinés.

Il existe des malformations cardiaques chez 25 % des enfants atteints, à type de communication inter-auriculaire (persistance du trou de Botal) surtout, ou encore de C.I.V., coarctation aortique ou tétralogie.

Les anomalies des reins sont assez fréquentes : 31 % des malades explorés. Mis à part les lésions dues aux infections, il peut s'agir de rotation incomplète d'un rein ou d'anomalies des calices et des bassinets ; plus rarement, une sténose urétérale.

On a objectivé dans deux cas une hernie inguinale unilatérale.

Lors des autopsies, on a mis en évidence des lésions anatomo-pathologiques d'encéphalopathie chez 3 malades sur 4 examinés.

DISTORSIONS DES DERMATOGLYPHES (V. Tableau I)*

Nota : nous limiterons notre étude aux dermatoglyphes des mains, les empreintes plantaires commençant à peine à être étudiées.

Les dermatoglyphes ne constituent qu'un élément du phénotype. Leur interprétation ne peut se faire que par comparaison avec les variations observées dans une population de contrôle aussi nombreuse que possible. Ainsi, ils n'ont pas de valeur en eux-mêmes et ne constituent qu'un signe clinique nouveau qu'il faut replacer dans un contexte précis. Dans ces conditions, "il n'y a pas lieu de définir de caractère physiologique ou pathologique des données dermatoglyphiques, mais de constater des déviations autour de la moyenne. Ce sont ces variations qui ont valeur indicative" (LAFOURCADE et RETHORE).

* : 5, 14, 19, 33, 39, 43.

Tableau I

Distribution des distorsions des dermatoglyphes et des plis palmaires chez les 30 cas étudiés

CAS N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
SEXE	M	M	M	M	M	F	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	M	M
Plis palmaires distaux interrompus	+	–	+	?	–	+	?	?	?	?	?	–	–	–	–	–	?	+	?	?	?	?	?	–	–	?	?	?	(+)	(+)
Présence de plis palmaires transverses uniques	–	–	–	?	+	?	–	–	–	?	+	+	?	?	–	–	?	+	?	?	?	?	?	+	(+)	+	+	+	(+)	–
Triradius axiaux en t'	–	–	–	?	–	?	–	+	+	?	–	(+)	+	+	–	–	?	–	?	?	?	?	?	–	–	–	(+)	–	–	–
Triradius axiaux en t"	+	–	–	?	+	?	–	–	–	?	+	–	–	–	+	(+)	?	+	?	?	?	?	?	–	–	–	–	–	–	+
Doigts : BR	0	0	0	?	?	?	4	0	0	?	?	?	0	2	0	1	?	0	?	?	?	?	?	0	3	0	4	1	0	0
Doigts : BC	0	0	7	?	?	?	5	0	1	?	?	?	1	5	0	7	?	2	?	?	?	?	?	0	2	1	2	5	6	0
Doigts : T	9	10	1	?	?	?	1	10	9	?	?	?	9	3	10	1	?	8	?	?	?	?	?	10	0	9	1	4	1	8
Doigts : A	0	0	2	?	?	?	0	0	0	?	?	?	0	0	0	0	?	0	?	?	?	?	?	0	5	0	3	0	3	2
Doigts : figures composées	1	0	0	?	?	?	0	0	0	?	?	?	0	0	0	1	?	0	?	?	?	?	?	0	0	0	0	0	0	0
Figures digitales rares	+	+	–	?	+	?	+	+	+	?	?	–	+	+	+	+	?	+	?	?	?	?	?	+	+	+	+	–	–	+
Nature de la rareté	T	T	0	?	?	?	BR A	T	T	?	?	0	T	BR ⁂	T	BR ⁂	?	T	?	?	?	?	?	T	A BR ⁂	T	BR A	0	0	T
PARENTS : nombreux tourbillons	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	–	+	?	?	+	?	?	?	?	?	+	+	+	?	–	?	?
PARENTS : triradius axiaux distaux	–	–	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	–	?	?	?	?	?	?	?	?	–	–	–	?	–	?	?

\+ : présent
– : absent
? : non mentionné
(+) : unilatéral
BC : boucle cubitale
BR : boucle radiale
T : tourbillon
A : arche
⁂ : rare en raison de sa situation (sur les doigts)

Dans les 30 cas décrits, les dermatoglyphes ont été décrits dans 21 cas. Aucun n'est courant, sauf pour le cas n° 19, encore que les données soient très incomplètes,

- les plis palmaires sont normaux dans 3 cas seulement : ils sont anormaux 3 fois sur 4,
- les crêtes dermiques palmaires et digitales sont courantes dans 4 cas et sont inhabituelles 4 fois sur 5.

Figures digitales

Elles sont rares dans les 3/4 des cas.

- Tourbillons : ils sont 2 fois plus nombreux que dans la population. Ils sont nombreux, c'est-à-dire qu'il y en a au moins 8 sur 10 doigts, ce, dans 55 % des cas. Ce caractère se rencontre plus souvent chez les filles (83 %) que chez les garçons (41 %), proportion inverse de celle de la population. En outre, il est retrouvé toujours au moins chez un parent, ce qui fait que le coefficient de corrélation est bien supérieur à la moyenne (0,50).
- Boucles radiales : on trouve normalement 4 B.R. pour 100 figures digitales (hommes et femmes mélangés). Ici, la proportion augmente à 8,3 B.R. soit 2 fois plus. Et ceci se rencontre surtout chez les mâles (1 fille malade sur 6 a des B.R.). De plus, ces B.R. se trouvent surtout sur les 3 derniers doigts ou les pouces, ce qui est encore plus rare (moins de 2 % des cas dans la population, car elles sont en général sur les 2èmes doigts).
- Boucles cubitales : elles sont courantes dans la population en nombre assez élevé ; ici, on en trouve toutefois 2 fois moins : 24,4 pour 100 figures digitales au lieu de : 60 pour 100 figures digitales* dans la population. On ne note pas, pour les B.C., de grande variation avec le sexe.
- Arches : leur nombre ne diffère pas de celui de la population : 8,3 A pour 100 doigts contre 9,2 dans la population. Cependant, on n'a pu en mettre en évidence que chez 5 sujets, nombre trop petit pour ne pas être à l'abri d'une erreur de statistique.

---

* : 43.

- Figures plus complexes : 2/2 cas. Semblent un peu moins fréquentes que dans la population.

En somme, les figures digitales sont rares (dans leur aspect ou leur position) chez 16 malades sur 18 = 88 % des cas : il s'agit donc surtout :

- de tourbillons nombreux, i.e. sur plus de 8 doigts : 10 cas ;
- de nombreuses B.R. : 2 cas surtout (cas n° 7 et 27) ;
- peu d'arches : 2 cas ;
- la position rare de B.R. sur les 3 derniers doigts ou les pouces, exemple : cas n° 14 = B.R. en III G ; cas n° 16 et 25 = B.R. en I.

Paumes

- Les plis palmaires :
  . distaux : ils sont brisés dans 6 cas sur 9, soit 40 %,
  . transverses : ils existent dans 10 cas, soit 50 % ; ils sont courts et brisés dans 2 cas.
- Les triradius axiaux : ils sont distaux (en t' ou t") dans 59 % des cas, à savoir 13 cas, alors que la proportion normale dans la population est de 32 %. Ils sont en t' dans 6 cas sur 22 (= 27 % ; la normale = 25 %) et sont en t" (position distale extrême) dans 7 cas sur 22 (= 32 % au lieu de 6,7 % dans la population). Ces caractères sont retrouvés chez les parents dans la proportion de 0,50 : le coefficient de corrélation semble donc conservé.
- Il n'y a rien de particulier à signaler en ce qui concerne les pelotes en 7,9 et 11, qui ont une distribution normale.

Les caractères ainsi constatés permettent de se rendre compte que les mains de ces malades ont des particularités assez nettes et en tout cas différentes de celles des autres maladies décrites, en particulier de la trisomie 21.

DONNEES BIOLOGIQUES

Les examens de routine et les bilans hormonaux sont dans les limites de la normale, sauf dans 2 cas, et n'apportent aucun élément nouveau.

L'étude des caryotypes* a révélé des anomalies chez 3 familles :

- cas n° 20 : le caryotype du malade n'a pas été fait, mais on a trouvé chez 3 des 4 frères et soeurs normaux étudiés une anomalie chromosomique de structure : un allongement d'un chromosome 16 ; les autres malades de la fratrie (cas n° 21, 22) et une cousine atteinte (cas n° 23) n'ont malheureusement pas subi d'analyse génétique ;
- cas n° 25 : il présente un chromosome 18 particulièrement long, mais cette anomalie n'est pas retrouvée chez ses parents, ni chez sa soeur atteinte ni chez une cousine atteinte, qui présentent tous des tableaux chromosomaux normaux ;
- cas n° 30 : on a trouvé un allongement des bras longs d'un chromosome 16, anomalie retrouvée chez sa mère et chez 2 des 4 frères et soeurs examinés (sur les 5 normaux) : 1 garçon et 3 filles, normaux.

ANTECEDENTS (voir tableau II)

On a décrit 30 cas du syndrome de Smith, Lemli et Opitz. Ils appartiennent à 22 familles. Les malades étudiés dans ce rapport sont donc collatéraux 1 fois sur 2. Le syndrome étant découvert et isolé depuis trop peu de temps (depuis 1964), on ne peut savoir s'il existe ou s'il a existé des cas de ce syndrome chez les ascendants. De toute façon, l'anamnèse n'a jamais fait apparaître de cas semblable chez des membres de la famille autres que les collatéraux. On a pu cependant mettre en évidence des antécédents héréditaires variés -autres que le syndrome de S.L.O.- dans 20 % des cas ; il s'agit :

- 1 trisomie 21,
- 1 comitialité,
- 2 pieds bots,
- 1 encéphalopathie,
- 1 anomalie inconnue (débilité ?).

* : 4, 23, 24, 15, 16.

Tableau II

Distribution des 22 familles enregistrées

Familles	Origine ethnique des parents	Race	Endogamie	Antécédents héréditaires autres que le syndrome S.L.O.	Age		Mère		Normalité et bonne santé des parents	Sujets atteints		Sujets normaux	Nombre d'enfants
					Père	Mère	F.C.	Mort-nés		M	F		
du cas nº 1	Amer.	B	Non	Soeur de la mère =trisomie 21 Frère : pied bot	30	25	2	0	Oui	1	0	2	3
du cas nº 2	Amer.	B	Non	RAS	27	25	0	0	Oui	1	0	0	1
des cas 3 et 4	Amer.	B	Non	Mère : épilepsie	27	25	1	0	Non	2	0	2	4
du cas nº 5	Canad.Angl.	B	Non	?	27	21	1	?	Oui	1	0	1	2
des cas 6 et 7	Amer.	B	Non	?	21	22	0	0	Oui	1	1	1	3
des cas 8 et 9	Angl./Ukrain.	B	Non	?	25	21	0	?	?	1	1	0	2
des cas 10 et 11	Canad. Fr.	B	Non	?	27	20	1	?	Oui	2	0	2	4
du cas nº 12	Fr.	B	?	?	?	?	?	?	?	1	?	?	?
des cas 13 et 14	Holl.	B	Non	RAS	29	29	0	0	Oui	1	1	0	2
du cas nº 15	Fr.	B	Non	RAS	53	43	0	0	Oui	1	0	10	11
du cas nº 16	Amer.	B	Non	Cousine : pied varus	21	19	0	0	Oui	1	0	0	1
du cas nº 17	Juif.amer.	B	?	RAS	22	19	0	0	Oui	1	0	0	1
du cas nº 18	Irland.	B	?	RAS	34	31	0	0	Oui	1	0	1	2
du cas nº 19	All.	B	Non	?	37	37	0	0	Non	1	0	1	2
des cas 20,21,22	Canad.Fr.	B	Non	RAS	28	26	4	0	Oui	1	2	5	8
du cas nº 23	Canad.Fr.	B	Non	RAS	28	27	0	1	Oui	0	1	3	5
du cas nº 24	Canad.Fr.	B	Non	?	23	21	1	0	Oui	0	1	1	2
des cas 25 et 26	Canad.Angl.	B	Non	RAS	30	29	0	0	Oui	1	1	0	2
du cas nº 27	Canad.Angl.	B	Non	RAS	41	29	0	0	Oui	0	1	1	2
du cas nº 28	Canad.Fr.	B	Non	Oncle : hydrocéphalie + malform. non spécif.	26	23	0	0	Oui	1	0	1	2
du cas nº 29	Noir Amer.	N	Non	Frère "anormal"	26	19	0	0	Oui	1	0	1	3
du cas nº 30	Fr.	B	Non	RAS	?	38	0	0	Oui	1	0	5	6

Le rapport

$$\frac{\text{nombre de malades atteints du syndrome de S.L.O.}}{\text{nombre total d'enfants des 22 familles}} = \frac{30}{68} = 44\ \%.$$

Ce coefficient est élevé, mais contient un certain risque d'erreur plus ou moins important. De plus, on retrouve des "antécédents" (quels qu'ils soient) dans 73 % des cas.

Dans 16 familles sur 18, les parents étaient en bonne santé au moment de la conception. On n'a jamais retrouvé de notion de consanguinité. Tous les cas rapportés sont de race blanche sauf le cas n° 29 qui est de race noire. Les ethnies sont diverses, comme le montre le tableau II.

1 fois sur 3 la mère a présenté au moins une fausse couche ou a accouché d'un mort-né.

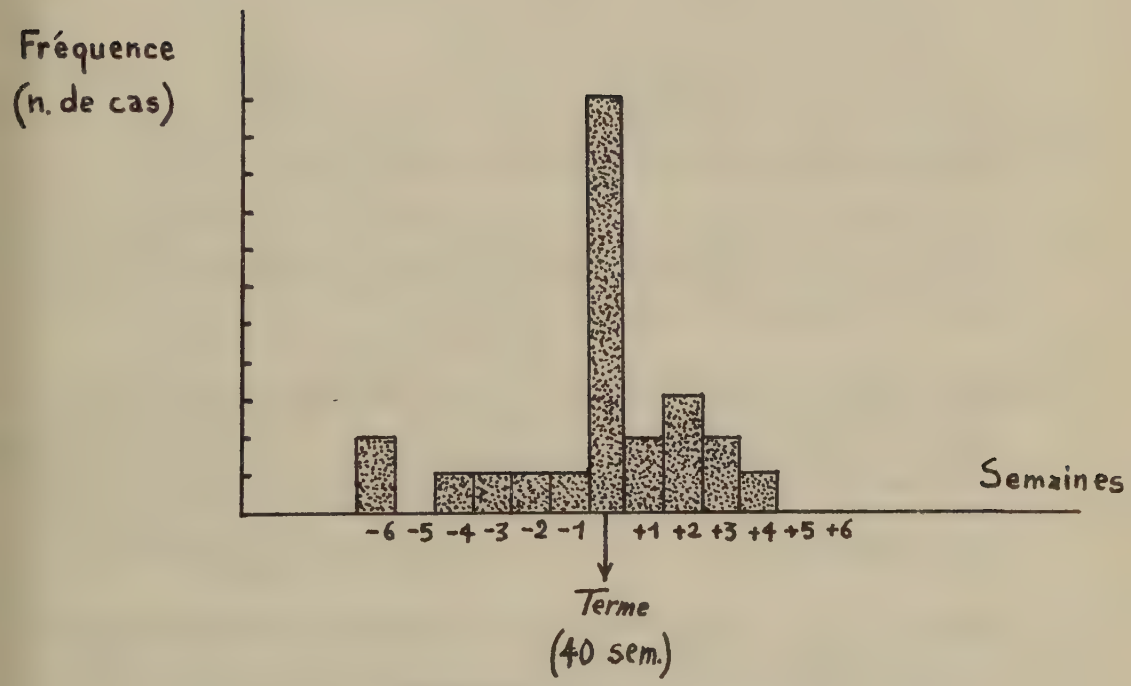
L'âge moyen des mères au moment de la naissance est de 25 ans et demi, l'âge moyen des pères est de 29 ans, et l'âge moyen des parents est de 27 ans.

La durée moyenne de la gestation est de 280 jours et, dans la distribution des durées des grossesses, on ne remarque pas de trop grands écarts (voir Fig. 20).

Aucun facteur tératogène n'est à signaler pendant les gestations : 8 % des femmes enceintes ont présenté des affections bénignes, 32 % des troubles dysgravidiques le plus souvent à type d'hémorragies, 19 % ont ingéré des drogues, surtout des hormones ou des préparations anti-infectieuses. Dans aucun des 30 cas, les parents n'ont été soumis à des radiations de façon excessive ou au moment de la conception et pendant la gestation.

Il apparaît que, dans 55 % des cas, l'activité foetale a été tardive et faible dans 23 % des cas.

Figure N° 20



Durée moyenne de la gestation = 280 j.

DUREE DES GROSSESSES DE 25 CAS CONNUS.

VIE ET MORT DES MALADES

80 % des malades ont présenté des difficultés alimentaires durant le premier âge, nécessitant souvent l'alimentation par sonde et aggravant leur hypotrophie. Ces troubles relèvent de plusieurs facteurs, à des degrés divers :

- les vomissements fréquents au cours de la première enfance (58 %),
- l'insuffisance du réflexe de succion, observée très souvent,
- l'hypertonie, dans certains cas,
- d'autres fois, les convulsions,
- lorsqu'il y a sténose du pylore,
- enfin l'encéphalopathie et le retard moteur.

Souvent, ces causes se conjuguent plus ou moins.

De nombreux petits malades ont présenté une sensibilité particulière aux infections ; ainsi, on observe des complications infectieuses dans 56 % des cas, multiples, à répétition et parfois graves, entraînant le décès.

Sur les 30 cas, 14 sont morts, à un âge moyen de 7 mois et demi (47 %). L'étiologie du décès est infectieuse dans 50 % des cas, quand on la connaît. La durée de vie moyenne de tous les malades est de au moins 5 ans et demi. Mais cet âge est nécessairement faux et n'est qu'un âge minimum et indicatif, ne connaissant pas l'évolution ultérieure des cas décrits.

Nota : il faut remarquer que les résultats interprétés plus haut risquent de subir, avec les observations ultérieures, certaines fluctuations, étant donné que le nombre de cas étudiés est relativement restreint.

ESSAI DE SCHEMATISATION D'UN TABLEAU CLINIQUE

La grande constance de la combinaison de 6 ou 7 groupes de signes dans les 29 cas décrits jusqu'ici montre que le syndrome de Smith, Lemli et Opitz est une entité nosologique nettement délimitée.

Ces groupes de signes constants sont :

1. Retard de développement

- Retard de croissance { Taille / Poids } : < - 3 D.S. Constant ;
- d'origine intra-utérine, i.e. en disproportion nette avec l'âge foetal : 50 % des cas.

2. Retard psycho-moteur

Important. Constant.

3. Malformations crânio-faciales

- Constantes ;
- microcéphalie, constante ;
- micrognathie ;
- nez large et court, avec narines éversées ;
- blépharoptosis ;
- épaississements des bords alvéolaires des maxillaires.

Et, de façon plus ou moins constante : palais ogival et haut, strabisme, épicanthus, oreilles insérées bas.

Signes contingents : anomalie du cartilage de l'oreille, oreilles en oblique par rapport aux yeux, cou court, luette bifide, avec ou sans division palatine, front étroit et fuyant

Le tout confère au sujet un faciès bizarre et inhabituel, assez particulier.

4. Troubles du tonus musculaire : 85 % des cas

A la naissance, le plus souvent : hypotonie.

Cette hypotonie est quelquefois suivie d'hypertonie, dans la première enfance, mais rarement.

Moins souvent : hypertonie d'emblée.

Si ces dystonies sont absentes (15 % des cas), il existe d'autres signes de souffrance du système nerveux central : convulsions, crises de cris incontrôlables, etc.

5. Développement incomplet des organes génitaux externes chez le garçon

(Les filles ont des O.G.E. normaux). Constant ;

- cryptorchidie ou testicules abaissables ;
- hypospadias.

Et, quelquefois : scrotum immature, pénis petit et bridé en bas par une corde dure.

6. Malformations des extrémités

Il existe au moins une anomalie, en principe. Syndactylie cutanée des 2ème et 3ème orteils.

Egalement, on peut trouver : clinodactylie au niveau des mains, metatarsus adductus, pied bot varus et diverses anomalies des doigts des mains et des pieds.

7. Distorsions des dermatoglyphes

Constantes.

Le malade présente un ou plusieurs des signes suivants :

- pli palmaire transverse unique, uni ou bilatéral,
- des plis palmaires de flexion distaux brisés ou courts,
- 1 ou 2 triradius axial en position distale : t' ou t" ; en t" dans 1/3 des cas ;
- de nombreux tourbillons : $\geqslant 8/10$,
- accessoirement : de nombreuses boucles radiales, ou des boucles radiales sur les autres doigts que les 2èmes, peu de boucles cubitales.

AUTRES SIGNES

Signes négatifs

Absence d'anomalies biologiques spécifiques, caryotype normal le plus souvent, avec les méthodes actuelles d'investigation.

Absence de lésions anatomo-pathologiques spécifiques à l'autopsie, mis à part des lésions cérébrales d'immaturité du système nerveux central.

Signes fonctionnels

- Difficultés alimentaires durant l'élevage, qui est très perturbé ;
- vomissements fréquents et incoercibles, d'origine gastrique (sténose du pylore congénitale) ou neurologique ;
- infections à répétition : des voies respiratoires, de l'intestin, des reins, du foie, des méninges.

Autres malformations rarement rencontrées

Cardiaques, rénales, sténose congénitale du pylore, osseuses (des hanches et synostoses prématurées), fossette sacrée.

La mort souvent causée par la sensibilité des malades aux infections, a 47 % de chances de survenir avant l'âge de 8 mois, cap que le malade semble avoir à dépasser.

ANTECEDENTS

Aucune cause tératogène ne peut être mise en évidence :

- parents en bonne santé,
- jeunes (de 25 à 30 ans, le plus souvent),
- n'ayant pas absorbé de drogues, n'ayant pas été exposés à des radiations.

Souvent : activité foetale tardive et faible,
mise en évidence par l'anamnèse d'une ou plusieurs fausses couches ou mort-nés, et quelquefois d'anomalies morphologiques variables chez les ascendants ou les collatéraux.

Nous espérons que ce travail suscitera encore plus, dans l'avenir, la parution de nombreux autres rapports concernant ce syndrome, qui n'est d'ailleurs peut-être pas si rare qu'il apparaît. Il est souhaitable, pour une meilleure approche pathogénique, que les observations contiennent, outre l'examen clinique, une étude détaillée des cas, notamment sur les plans radiologique, biologique, cyto-génétique, dermatoglyphique et généalogique.

CONCLUSIONS

A propos d'un cas du syndrome de Smith, Lemli et Opitz observé au C.H.U. de Toulouse, les 29 cas décrits dans la littérature jusqu'à ce jour ont été passés en revue et comparés en un tableau synoptique. A partir de cela, un tableau clinique a été schématisé pour faciliter le diagnostic de cette affection dysmorphique rare et décrite depuis peu de temps (1964), car un certain nombre de cas risque d'être méconnu.

Il apparaît que le syndrome de Smith, Lemli et Opitz constitue une entité nosologique bien définie. Nous rappelons la remarquable constance de l'association de six ou sept groupes de signes cliniques, à savoir :

1/ un retard de croissance (1 fois sur 2 intra-utérin) ;
2/ un retard psycho-moteur ;
3/ des malformations crânio-faciales particulières, conférant un faciès inhabituel ;
4/ des troubles neurologiques, représentés surtout par des troubles du tonus musculaire ;
5/ diverses malformations des extrémités ;
6/ des distorsions dermatoglyphiques définies ;
7/ et, chez les garçons uniquement, un développement incomplet des organes génitaux externes.

D'autres anomalies peuvent être observées de façon inconstante.

Il existe des signes négatifs : absence d'anomalies biologiques spécifiques et absence d'étiologie retrouvée : pas de cause tératogène, parents jeunes, sains, normaux, non consanguins.

Le pronostic de cette affection est sombre, du fait que la moitié des malades sont morts avant l'âge de 8 mois.

Il faut noter aussi que ce syndrome a été observé 2 fois plus souvent chez les garçons que chez les filles, ce qui peut être dû au fait que cette affection est décelée plus facilement chez les garçons en raison de l'anomalie génitale.

Par ailleurs, l'étude des données généalogiques des 22 familles incluant les 30 cas décrits ici permet de faire la constatation suivante : la fréquence de l'apparition dans ces familles de syndromes dysmorphiques, de malformations congénitales, d'anomalies chromosomiques, de fausses couches et de mort-nés suggère l'existence d'un facteur héréditaire dont la nature et le mode de transmission resteraient à préciser. L'expression phénotypique de ce facteur héréditaire apparaît comme extrêmement variable d'une famille à l'autre, mais la fréquence des anomalies constatées permet d'éliminer la simple coïncidence.

La proportion importante des cas familiaux (44 % des enfants étant atteints) évoque toutefois une étiologie héréditaire ; la transmission de l'hérédité se ferait selon un mode autosomique récessif.

Enfin, il est remarquable que, sur 18 familles analysées sur le plan cytogénétique, on ait retrouvé dans 3 familles des anomalies de structure d'un chromosome du groupe E et 2 fois, un allongement des bras inférieurs d'un chromosome 16. Cette anomalie fait apparaître le chromosome 16 comme un chromosome

marqueur familial ; elle existe dans notre observation et dans celle de DALLAIRE (1969)*, à la fois chez le malade et chez ses collatéraux et ascendants sains.

On ne peut, pour l'instant, faire une relation de cause à effet entre cette anomalie et le syndrome de Smith, Lemli et Opitz. La fréquence de cette anomalie dans les familles, portant sur un chromosome du groupe E, doit être considérée actuellement, sans doute, comme une coïncidence ; mais cette coïncidence s'étant produite 3 fois sur 18 dans un syndrome si rare, il paraît justifié de pratiquer dans l'avenir une étude caryotypique détaillée et systématique des cas de syndrome de Smith, Lemli et Opitz, de leur fratrie et de leurs ascendants.

---

* : 16.

RESUME

Un malade ayant les caractéristiques du syndrome de Smith-Lemli-Opitz est décrit et les 29 cas de la littérature rapportés jusqu'à ce jour sont passés en revue et comparés dans un tableau synoptique. Un schéma de tableau clinique est proposé, pour faciliter le diagnostic de cette affection rare. Ce syndrome est caractérisé par la remarquable constance de 6 ou 7 groupes de signes, à savoir : retard de croissance, retard psycho-moteur, malformations crânio-faciales particulières, troubles neurologiques, diverses malformations des extrémités, distorsions dermatoglyphiques définies, et, chez les garçons uniquement, développement incomplet des organes génitaux externes ; il n'existe pas d'anomalies biologiques spécifiques et l'enquête étiologique reste négative. Toutefois, l'étude des arbres généalogiques et la mise en évidence d'anomalies structurales d'un chromosome du groupe E dans 3 familles -dont celle de notre observation- sur les 18 examinées suggèrent une étiologie génétique, avec transmission autosomique récessive.

Vu le Président de Thèse

R. SOREL

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 14 Janvier 1972

Le Président de l'Université Paul Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. AMIEL-TISON C., LARROCHE J.C. - Enfants de petit poids pour leur âge conceptionnel (hypotrophies, dysmatures).
E.M.C. Obstétrique, 1966, fasc. 5114, n° 30, 9.

2. BAZSO J. - Le retard de croissance intra-utérin et ses causes.
Gynéc. Prat., 1966, XVII, (4), 294-303.

3. BENNOUN J. - Réflexions sur un cas d'hypotrophie congénitale.
Arch. Hospit., mai 1965, 35, (5), 127-128.

4. BERNARD R., STAHL A., GIRAUD F. et MANTUNG H. - Orientation actuelle des explorations chromosomiques dans les encéphalopathies congénitales avec dysmorphies complexes.
Marseille Méd., 1962, 99, 07.

5. BIJAOUI G. - Les dermatoglyphes.
Méd. Inf. I, janv. 1965, 51-60, H.B. 16. Réf. C.A.N.D.O.

6. BLACK J. - Low birth weight dwarfism.
Arch. Dis. Child., 1961, XXXVI, 633.

7. BLAIR H.R., MARTIN J.K. - A syndrome characterized by mental retardation, short stature, craniofacial dysplasia, and congenital anomalies occuring in siblings.
J. Ped., 1966, 69, 457-459.

8. BLOOM D. - The syndrome of congenital telangiectasic erythema and stunted growth.
J. Ped., 1966, 68, 103.

9. BRAUN-FALCO O., MARGHESCU S. - Bloom Syndrom. Eine Krankheit mit relativ hoher Leukämie-Morbidität.
Münch. Med. Wschr., III, (2), 65-69 ; Ann. Péd., 1964, 2457.

10. BRICAIRE - Les états intersexuels, acquisitions médicales récentes.
Ed. Flammarion, 1962, 51-67.

11. B.S. - Le diagnostic intra-utérin des anomalies foetales.
Concours Méd., 8 nov. 1969, 91, (45), 8169-8176.

12. CLEMENT R. - Dysmorphies et nanismes des prématurés. Syndromes de Russel, de Silver, de Rubinstein et Taibi.
Presse Méd., 10 avr. 1965, 73, (18), 1076-1077.

13. CLEMENT R. - Nanismes intra-utérins.
Presse Méd., 24 fév. 1968, 76, (10), 460-461.

14. CUMMSKO H., MIDLO Ch. - Fingerprints, palms and soles. An introduction to dermatoglyphics.
Dover Publications, Inc., New York, 1961.

15. DALLAIRE L., FRASER F.C. - The syndrome of retardation with urogenital and skeletal anomalies in siblings.
J. Ped., 1966, 69, 459-461.

16. DALLAIRE L. - Syndrome of retardation with urogenital and skeletal anomalies (Smith-Lemli-Opitz syndrome) : clinical features and mode of inheritance.
J. Med. Genet., 1969, 6, 113-120.

17. FERRIER P.E. - Silver's syndrome : report of a case with chromosomal and dermatoglyphics study.
J. Ped., 1967, 70, 438.

18. FINE R.N., GWINN J.L., YOUNG E.F. - Smith-Lemli-Opitz syndrome. Radiologic and post-mortem findings.
Amer. J. Dis. Child., 1968, 115, (april), 483-488.

19. FRANÇOIS J., MATTON-VAN LEUVEN M. et DEBIE S. - Les dermatoglyphes normaux et pathologiques - Leur importance génétique.
J. Génét. Hum., 1966, 15, (1/2), 37-62.

20. GIBSON R. - A case of the Smith-Lemli-Opitz syndrome of multiple anomalies in association with Dysplasia Epiphysialis Punctata.
Canad. Med. Ass. J., Mar. 13 1965, 92, 574-576.

21. GLENN C., SZALAY - Intra-uterin growth retardation versus Silver's syndrome.
J. Ped., 1964, 64, 234-239.

22. GRALL F. - Le retard de développement intra-utérin.
Gaz. Méd. France, 5 mai 1968, 75, (13), 2763-2772.

23. GROUCHY J. (de) - Chromosome 18 : a topologic approach.
J. Ped., 1965, 414, 66.

24. GROUCHY J. (de) - Genetics diseases, chromosomes rearrangements and malignancy.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 103.

25. GRUENWALD P. - Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology.
Amer. J. Obstet. Gynec., août 1961, 82, (2).

26. GUINET M.P. - Le pseudo-hermaphrodisme mâle.
Rev. Lyon. Méd., 1960, IX, (2).

27. HANISSIAN A.S., SUMMITT R.L. - Smith-Lemli-Opitz syndrome in a negro child.
J. Ped., Fév. 1969, 74, (2), 303-305.

28. JEUNE M., BERTHENOD M., PREYCON P., NIVELON J.L., RACLE P. et MICHEL - Deux cas de nanisme intra-utérin de type Silver-Russel (sexe masculin).
Pédiatrie, 1965, XX, (3), 301.

29. JEUNE M., LARBRE F., CARRON R. et COUETTE - La maladie congénitale des épiphyses pointillées.
Arch. Fr. Péd., 1953, X, (9), 914-942.

30. JEUNE M., NIVELON A., LAMIT J. et BOURLIER V. - Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.
Rev. Lyon. Méd., 30 mai 1968, 17, (10). (Communication d'un cas).

31. JOB J.C., ROSSIER A. et GRANDPREY J. - Etude sur les nanismes constitutionnels : le syndrome de Rubinstein et Taibi.
Ann. Péd., 2 déc. 1964, 40, (52/12), 2826-2830 (ou 646-650).

32. KENIS H., HUSTINX W.J. - A familial syndrome of mental retardation in association with multiple congenital anomalies resembling the syndrome of Smith-Lemli-Opitz.
Maandschr. Kindergeneesk., 1967, XXXV, (2), 37-48.

33. LAFOURCADE J., RETHORE M.O. - Les dermatoglyphes.
Journées Paris. Péd., 1967, p. 87-III.

34. LAMY M., MAROTEAUX P. - Le diagnostic des nanismes chez le nouveau-né.
Méd. Inf., 1962, 6, 387-393.

35. LANDAU J.W. - Bloom's syndrome.
Arch. Derm., 1966, 94, (déc.), 687-694.

36. LOWRY R.B., MILLER J.R. et MACLEAN J.R. - Micrognatia, polydactyly and cleft palate.
J. Ped., Juin 1968, 72, (6), 859-861.

37. MESSIN L.H., GORLIN R.J., ISAACSON R.J. - Abnormal morphology of the soft palate. The prevalance of clefts uvuls.
Cleft Palate J., 1964, 1, 342.

38. MERGER - Précis d'obstétrique.
Masson, Paris, 1964.

39. MILLER J.R., GIROUX P. - Dermatoglyphics in pediatry practice.
Med. Progr., 1966, 69, (2), 303-312.

40. NABURTON, MICHELIN, ALISON et ROSSIER - Les enfants de faible poids de naissance nés à terme ou pré-terme.
Sem. Hôp., Ann. Péd., 14 avril 1961, 1264.

41. NADLER H.L. - Prenatal detection of genetics defects.
J. Ped., janv. 1969, 74, (1), 132-143.

42. PENROSE L.S. - Finger prints, palms and chromosomes.
Nature, 1963, 197, 933.

43. PEUCH Ph. - Les dermatoglyphes en pédiatrie.
Lyon Médit. Méd., févr. 1969, 5, (37), 83-96.

44. PINAUD M.F. - Le retard de croissance intra-utérin.
Thèse Méd., Paris, 1967.

45. PINSKY L. et DIGEORGE A.M. - A familial syndrome of facial and skeletal anomalies associated with abnormality in the male and normal genitals in the female.
J. Ped., 1965, 66, 1049-1054.

46. POITOUT M., JOB J.C. et ROSSIER A. - Nanismes de cause rare.
Méd. Inf., 1968, 75, 457.

47. RAMBAUD P., JOBERT J. et BELMONT J. - A propos d'une observation de retard de croissance intra-utérin.
Grenoble Méd. - Chir., oct. 1969, 7, (8), 423-425.

48. RIBADEAU L. et DUMAS - Croissance et régime des prématurés.
Biol. Méd., 1937, 27, (9).

49. ROSSIER A. et LARNAUDIE L. - Les enfants nés à terme ou au voisinage du terme et de très petit poids à la naissance. Rapport du 5ème jour d'études et d'information sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson.
Ecole de Puériculture de Paris, 1954.

50. ROSSIER A. - Physiologie de l'extrême prématurité.
Méd. Inf., 1959, 8, 12-17.

51. ROSSIER A. - Les nanismes congénitaux.
Méd. Inf., janv. 1963, (1), 16-23.

52. ROSSIER A. et JOB J.C. - Etude sur les nanismes constitutionnels : le nanisme congénital : syndrome de Russel, syndrome de Silver.
Ann. Péd. (Sem. Hôp.), 2 déc. 1964, 40, (52/12), 2819-2830 ; 1639/650.

53. ROSSIER A., PINAUD M.F. - Retards de croissance intra-utérins.
Journées Paris. Péd., oct. 1966, 1, (2400), 243-250.

54. ROSSIER A. et PINAUD M.F. - Le nanisme intra-utérin idiopathique.
Ann. Péd., 2 oct. 1967, 43, (40/10), 2399, 635-640.

55. ROYER P. et MASSE N.P. - Troubles de la croissance staturale.
E.M.C. 1° enfance, 1960, 4005 A 10, p. 8.

56. RUBINSTEIN J.H. et TAYBI H. - Broad thumbs and toes and facial abnormalities.
Amer. J. Dis. Child., 1963, 105, 588.

57. RUSSEL A. - A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies (5 ex.).
Proc. Roy. Soc. Med., 1954, 47, 1040-1044.

58. RUVALCABA R.H.A., REICHERT A. et SMITH D.W. - Smith-Lemli-Opitz syndrome.
Arch. Dis. Child., 1968, 43, 620-623.

59. SALMON F. - Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz. A propos d'un cas.
Thèse Méd. Lyon, mars 1968.

60. SCHUMACHER H. - Das Smith-Lemli-Opitz Syndrom.
Z. Kinderheilk., 1969, 105, 88-98.

61. SILVER H., KIYASU W., GEORGE J. et DEAMER W. - Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotrophin.
Pediatrics, 1953, 12, 368.

62. SILVERMAN W.A. et SINCLAIR J.C. - Infants in low birth weight.
New Engl. J. Med., 1966, 274, 448-450.

63. SIZONENKO P.C. - Contribution à l'étude des nanismes essentiels (intra-utérins et constitutionnels) ; données cliniques, évolution et données biologiques récentes.
Thèse Méd. Paris, 1965, n° 524.

64. SIZONENKO P.C., JOB J.C., KREISLER L. et ROSSIER A. - Etude sur les nanismes constitutionnels : nanisme intra-utérin avec érythème télangiectasique et anomalies chromosomiques : syndrome de Bloom.
Ann. Péd., 2 oct. 1967, 2404, (40/10), 640-644.

65. SMITH D.W., LEMLI L. et OPITZ J.M. - A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies.
J. Ped., 1964, 64, 210.

66. Von WEBER J.W., SCHWARTZ H. - Der typus rostockiensis Ullrich-Feichtiger dyskranio-pygo-phalangie.
Helv. Paediat. Acta, 1960, 15, 163.

67. ULLRICH O. - Der status Bonnevie-Ullrich anderer (dyskranio-dysphalangien).
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk., 1951, neue Folge 2, 456.

68. WARKANY J., MONROE B. et SUTHERLAND - Intra-uterin growth retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 249-279.

69. ZUCKER J.M., JOB J.C. et ROSSIER A. - Une nouvelle variété de nanisme intra-utérin dystrophique : le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.
Ann. Péd. (Sem. Hôp.), 2 oct. 1967, 43, (40/10), 2409/645.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
Première partie : OBSERVATION PERSONNELLE	7
Deuxième partie : OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	25
Troisième partie : SYNOPSIS ET DESCRIPTION D'UN TABLEAU CLINIQUE	103
CONCLUSIONS	129
RESUME	135
BIBLIOGRAPHIE	137